

**ARZNEISTOFFLIBERATION
AUS EINLAGERUNGS-
VERBINDUNGEN MIT
PHARMAZEUTISCH
GEBRÄUCHLICHEN
SCHICHTSILIKATEN**

Friedrich Stanislaus

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0067

ARZNEISTOFFLIBERATION AUS EINLAGERUNGSVERBINDUNGEN
MIT PHARMAZEUTISCH GEBÄUHLICHEN SCHICHTSILIKATEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Friedrich Stanislaus
aus Zerbst

München 1974



1. Berichterstatter: Professorin Dr. Elsa Ullmann

2. Berichterstatter: Professor Dr. Armin Weiß

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 5. 1974

Die vorliegende Arbeit wurde in der pharmazeutisch-technologischen Abteilung des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Meiner hochverehrten akademischen Lehrerin

Frau Professor Dr. Elsa ULLMANN,
unter deren Anleitung diese Arbeit entstand, danke ich herzlich für die unermüdliche Betreuung und vielfältige Förderung meiner Untersuchungen sowie die jederzeit großzügig gewährte Unterstützung.

In besonderem Maße danke ich

Herrn Dr. Herbert RUPPRECHT,
der mit überaus wertvollen Anregungen und Diskussionshinweisen meine Untersuchungen intensiv gefördert hat.

Ferner bin ich Herrn Prof. Dr. Armin WEISS für sein Interesse an meinen Studien und für die Möglichkeit der Nutzung seiner Röntgenapparaturen zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Doz. Dr. Gerhard LAGALY, der stets mit großer Anteilnahme meine Arbeit verfolgte und durch viele Diskussionen und sachkundige Ratschläge wesentlich zum Fortgang meiner Arbeiten beigetragen hat, werde ich in dankbarer Erinnerung behalten.

Herrn Klaus BENEKE danke ich herzlich für technische Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Hildebert WAGNER, in dessen Isotopenlabor ich die Szintillationsmessungen durchführen konnte.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einführung	1
B. Ergebnisse der Untersuchungen	3
I. Charakterisierung der Schichtsilikate	3
1. Chemische Zusammensetzung und Struktur	3
2. Wasseraufnahmefähigkeit	7
3. Spezifische Oberfläche	10
4. Austauschkapazität	11
II. Arzneistoffeinlagerung in Schichtsilikate	13
1. Aufnahme von Codeinkationen aus wäßrigem Milieu in den Schichtzwischenraum	13
2. Auswirkungen des Quellungszustandes auf den Schichtabstand	20
a) Verhalten der Tone unter Wasser	22
b) nach Einlagerung von Codein	22
3. Diskussion zur Fixierung des Arzneistoffmoleküls	26
III. Arzneistoffliberation aus den Einlagerungsverbindungen in Abhängigkeit vom Desorptionsmilieu	31
1. Wasser	31
2. Lösungen von Elektrolyten bzw. Polymeren	35
3. Lösungen physiologischer Substanzen des Magen-Darm-Kanals	45
IV. Schlußfolgerungen zum Gebrauchswert von Schichtsilikaten für die Arzneiformung	52
1. Verhalten verschiedenartiger Tone nach Reaktion mit Arzneistoffen	52
a) Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von Wirkstoffen	52
b) Rheologisches Verhalten silikathaltiger Suspensionen	53
2. Einfluß von pharmazeutischen Hilfsstoffen in silikathaltigen Arzneizubereitungen	55

	Seite
a) Makromolekulare Hilfsstoffe	55
b) Konservierungsmittel	55
C. Experimenteller Teil	57
I. Präparation und Charakterisierung der verwendeten Tonminerale	57
Quelltone unterschiedlicher Struktur	57
a) Herstellung von homoionisch beladenem Bentonit (Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{++})	57
b) Bestimmung der Schichtladung	58
c) Bestimmung der spezifischen Oberfläche	60
d) Wasseraufnahmevermögen nach BAUMANN-ENSLIN	60
e) Bestimmung der Kationenaustausch- kapazität	60
II. Bestimmung der Sorption und Desorption von Codein	63
1. Erstellung der Sorptionsisothermen	63
a) Stammlösung und Sorbentien	63
b) Herstellung der Ansätze	63
c) Ansätze unter Berücksichtigung spezieller Gesichtspunkte	64
d) Berechnung und graphische Darstellung der Isothermen	65
2. Desorptionsverhalten der Codeinsorbate	65
a) Elution mit Wasser	65
b) Elution mit verschiedenen Agentien	66
c) Berechnung der desorbierten Arzneistoff- menge	67
d) Spezielle Gesichtspunkte zur Auswertung der Desorptionsergebnisse	70
III. Verschiedene quantitative Bestimmungsmethoden	73
1. Zur Bestimmung von Sorption und Desorption verwendete Verfahren	73
a) UV-Photometrie	75
b) Flüssigszintillationsmessung	75
c) C-H-N Analyse	77

	Seite
2. Röntgenographische Untersuchungen zur Messung des Schichtabstandes	77
a) NORELCO-Diffraktometer	77
b) DEBYE-SCHERRER Kammer	81
IV. Ermittlung der Quasiviskosität von Bentonitsuspensionen in Gegenwart von Codein	84
D. Zusammenfassung	87
E. Literaturverzeichnis	89

A. Einführung

Schichtsilikate vom Typ der quellfähigen Tone, wie z. B. Bentonit, Veegum und Laponit werden in zunehmendem Maße bei der Herstellung von Arzneiformen eingesetzt. Ihre günstigen rheologischen Eigenschaften räumen ihnen eine bedeutende Stellung unter den viskositätssteigernden Hilfsstoffen ein, so daß sie in einer Vielzahl von Arzneiformen wie Suspensionen, Kataplasmen, Lotionen, Schüttelmixturen, Hydrogelen, Salben und Suppositorien Verwendung finden (1 - 19). Wegen ihrer Quellfähigkeit bewähren sie sich auch als Sprengmittel in Tabletten (20 - 31).

Über das physikalisch-chemische Verhalten der quellfähigen Tone liegen - wegen ihrer universellen Anwendung - eine große Zahl von Untersuchungen vor (37 - 39, 41 - 50). Dennoch bleiben im Hinblick auf ihren optimalen Einsatz bei der Arzneiformung noch viele Fragen offen. So fehlt eine umfassende strukturbezogene Charakterisierung der Schichtsilikate unter dem Gesichtspunkt eines Vergleichs der verschiedenartigen Tone. Auch die Verfügbarkeit von Arzneistoffen bei physiologischen Milieubedingungen ist nicht eindeutig zu beantworten: so gelangt eine große Zahl kationischer Wirkstoffe über Ionenaustausch in die Schichtzwischenräume (51 - 61). Das kann, wie im Falle der kationischen Tenside - den Invertseifen -, eine Inaktivierung zur Folge haben (62 - 66). Auch viele andere Arzneistoffe werden aus wä. rigem Milieu zum Teil irreversibel an das Schichtgitter gebunden (67 - 83, 128 - 130). Dies trifft insbesondere zu für Wirkstoffe vom Typ der Antibiotika (83, 76), Harnstoffderivate (40), Vitamine (32, 33, 70, 77) und Zucker (34, 35, 58, 60) sowie makromolekulare Substanzen wie Proteine (159 - 164) und Makrolide (75).

Durch Bindung makromolekularer Hilfsstoffe (Polyäthylenglykole (90, 118, 137, 138, 140) , Polyäthylenglykolderivate (141), Polyvinylpyrrolidon (142) sowie Polyvinylalkohol (36)) sind ebenfalls Konsequenzen für den Gebrauchswert entsprechender Arzneizubereitungen zu erwarten.

Ziel der Arbeit ist es, das Reaktionsvermögen verschiedenartiger pharmazeutisch gebräuchlicher Quelltone (Bentonit "Geisenheim", Veegum pharm., Laponit CP) unter Einbeziehung definierter homoionischer Schichtsilikate zu überprüfen. Dabei steht der zeitliche Verlauf der Arzneistoffliberation

aus den Silikatkomplexen - auch unter physiologischen Milieubedingungen - im Vordergrund der Betrachtungen.

Die Aufklärung der Bindungsmechanismen, welche mit einem ausgewählten Arzneistoffmodell - Codein - erfolgt, läßt Aussagen zu über Auswirkungen auf den Gebrauchswert entsprechender Zubereitungen und ist Voraussetzung zur Erkennung und gezielten Behebung von Unverträglichkeitserscheinungen.

Weitergehende Rückschlüsse erlaubt das gewählte Arzneistoffmodell auf Grund seiner Struktur und seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften.

B. Ergebnisse der Untersuchungen

I. Charakterisierung der Schichtsilikate

1. Chemische Zusammensetzung und Struktur

Gehalt an:	Quantitative Zusammensetzung von Schichtsilikaten in %: (nach Angaben des Herstellers, ber. auf Oxide)			
	Bentonit A ^{*)}	Na ⁺ -Bentonit ^{**) BW 150}	Veegum ^{***)} pharm.	Laponit CP ^{****)}
SiO ₂	59,0	58,0	61,1	60,4
Al ₂ O ₃	21,7	19,7	9,3	-
Fe ₂ O ₃	4,8	6,1	0,9	0,02
TiO ₂	0,3	-	0,1	-
CaO	2,0	2,3	2,7	0,2
MgO	3,4	3,8	13,7	26,0
Na ₂ O	0,1	1,3	2,9	3,0
K ₂ O	1,5	1,1	0,3	-
Li ₂ O	-	-	-	1,1
CO ₂	-	-	1,8	0,29
SO ₃	-	-	-	0,1

Tab. 1: Chemische Durchschnittsanalyse von Schichtsilikaten

*) Fa. ERBSLÖH und Co., Kaolinwerk Geisenheim

**) Fa. SÜDCHEMIE, München

***) R.T. VANDERBILT und Co., New York 17, N.Y., Vertrieb für Deutschland: LEHMANN und VOSS u. Co., Hamburg 36

****) LAPORTE Industries Ltd., Redhill, Surrey (England)

Abb. 1: Struktur quellfähiger Schichtsilikate, Formeleinheiten (2 Formeleinheiten entsprechen einer Elementarzelle, der kleinsten individuellen Baueinheit)

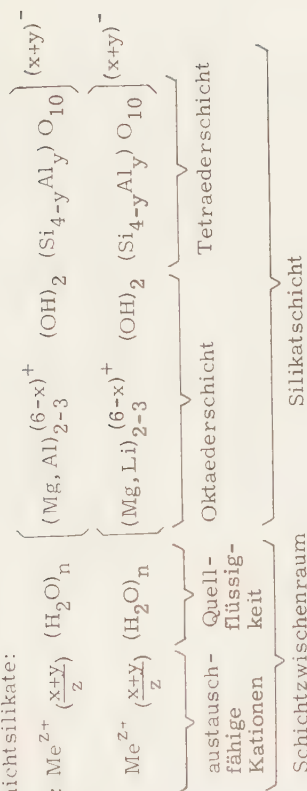
- Siliciumatome ▼ Aluminiumionen ● OH-Gruppen
 ○ Sauerstoffatome △ Magnesiumionen

Kristallchemische Formel der Schichtsilikate:

Dioktaedrisch (Bentonit, Veegum): $\text{Me}^{2+} \left(\frac{x+y}{z} \right) (\text{H}_2\text{O})_n$

Trioktaedrisch (Laponit CP):

$\text{Me}^{2+} \left(\frac{x+y}{z} \right) (\text{H}_2\text{O})_n$



Pharmazeutisch verwendete quellfähige Tone gehören zur Gruppe der glimmerartigen Schichtsilikate. Sie werden nach dem Aufbau ihrer Kristalleinheiten dem montmorillonitischen Bautyp zugeordnet. Ihre chemische Zusammensetzung geht aus Tab. 1 hervor. Der Kristallaufbau (84) ist in Abb. 1 verdeutlicht.

Bei der chemischen Durchschnittsanalyse (Tab. 1) bleiben die mehr oder minder starken Verunreinigungen in Form von Glimmer- und Quarzanteilen sowie Spurenelementen unberücksichtigt. Laponit enthält außerdem noch Zusätze von Phosphaten ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$), welche den Ton für pharmazeutische Verwendungszwecke hinsichtlich Dispergierbarkeit und Quellfähigkeit verbessern sollen. Ebenso kommt bei den aufgeführten Daten nicht zum Ausdruck, daß außer dem definierten Kristallgitter noch amorphe Bestandteile sowie durch Bleichvorgänge hervorgerufene zusätzliche Gitterfehlstellen vorhanden sein können (Veegum und Laponit).

Die Tonminerale Bentonit, Veegum pharm. und Laponit CP lassen sich dem montmorillonitischen Bautyp zuordnen. Dabei sind Bentonite und Veegum Vertreter der dioktaedrischen Reihe (Abb. 1,a), während der zu den Hektoriten zählende Laponit der trioktaedrischen Reihe angehört (Abb. 1,b) (85). Den Bautypen ist gemeinsam, daß die makroskopisch sichtbaren Teilchen der trockenen, pulverförmigen Schichtsilikate aus Kristallpaketen bestehen, welche von parallel übereinander geschichteten Kristallblättchen gebildet werden. Im Schichtzwischenraum befinden sich Alkali- oder Erdalkaliumionen und abhängig vom Trocknungsgrad auch Wasser (86, 87). Die einzelnen Kristallblättchen haben eine Dreischichtstruktur: Zwei Tetraederschichten mit Silicium im Zentrum der Tetraeder und Sauerstoffatomen an den Ecken schließen sandwichartig eine Oktaederschicht ein. Bei den montmorillonitischen Tönen enthält die Oktaederschicht einer Formeleinheit etwa zwei Aluminiumionen (dioktaedrisch) und zwei Hydroxylgruppen. Im Hektorit-Ton Laponit sind anstelle von 2 Aluminiumionen etwa drei Magnesiumionen in der Oktaederschicht pro Formeleinheit vorhanden (trioktaedrisch).

Der teilweise Ersatz von Aluminium- durch Magnesiumionen bei den dioktaedrischen Tönen und von Magnesium durch Lithium beim Laponit auf den Gitterplätzen in der Oktaederschicht (x) (Abb. 1) sowie von Silicium durch zwei- und dreiwertige Elemente in den Tetraederschicht-

ten (y) (Abb. 1) wird in den Summenformeln durch $x + y$ ausgedrückt mit Werten zwischen 0,22 und 0,33 für die Ladungsverteilung ($x + y$)^{*)}, wobei $x \gg y$ ist.^{**)} Die durch diesen isomorphen Ersatz verbleibenden negativen Überschußladungen auf den Gittern der Dreischichtsilikate kompensieren Kationen, die in den Schichtzwischenräumen eingeschlossen sind. (Alkali wie z. B. Natriumionen beim Na^+ -Bentonit, Erdalkalitionen beim Bentonit A Geisenheim mit vorwiegend Calcium- und Magnesiumionen im Schichtzwischenraum.)

In Gegenwart von Wasser bauen die Zwischenschichtkationen Hydrathüllen auf und drücken dabei die Kristallblättchen in Richtung der c-Achse (Abb. 1) auseinander (94, 95). Dieser eindimensionale Quellungsvorgang wird nach U. HOFMANN, K. ENDELL und D. WILM (84) als innerkristalline Quellung bezeichnet. Ladungsdichte (88) und Ladungsverteilung (89) als Folge der Kristallbaufehler bestimmen Art und Menge der Zwischenschichtkationen und beeinflussen damit die Austauschfähigkeit sowie das Quellungsvermögen für gelöste Arzneistoffe.^{***)}

2. Wasseraufnahmefähigkeit

Zur vergleichenden Abschätzung der Wasseraufnahme der verschiedenen Tone wird die Methode nach BAUMANN-ENSLIN (92, 116) herangezogen. Hierbei können Rückschlüsse gezogen werden auch auf die Wasseraufnahme in den Zwischenschichten (93). Aufsauggeschwindigkeit und aufgenom-

*) Bestimmung der Schichtladung und Ladungsverteilung s. S. 58

**) Überwiegt der isomorphe Ersatz in den Tetraederschichten ($y \gg x$), so handelt es sich um beidellitische Tone.

***) McATEE konnte durch seine Untersuchungen zeigen, daß Kationen in Hektorittonen leichter ersetzt werden können als in Montmorilloniten vom Typ der Bentonite. Die Erklärung dafür ist, daß in Hektorit die Schichtladung infolge des isomorphen Ersatzes in der Oktaederschicht des Silikatkristalls zustande kommt, während in Bentonit diese auf isomorphen Ersatz in Oktaeder- und Tetraederschicht zurückzuführen ist (154). Die dadurch entstehende unterschiedliche Ladungsverteilung hat eine unmittelbare Auswirkung sowohl auf Bindungs- als auch auf die Abgabecharakteristik.

mene Menge hängen sowohl von der Versuchsanordnung als auch von der Packungsdichte des Pulvers, seiner Korngröße und der Affinität zur Dispersionsflüssigkeit ab. Mit Ausnahme vom Ca^{++} -Bentonit (homoionisch) sind die Quellungsvorgänge bei allen untersuchten Tonmineralen nach einer Zeit von etwa 6 Stunden noch nicht abgeschlossen (Abb. 2). Die Geschwindigkeit des Quellungsvorganges und die bei Sättigung aufgenommene Wassermenge werden vor allem durch die Art der Zwischenschichtkationen bestimmt. So haben Veegum (Zwischenschichtkationen: neben einwertigen Alkali- nur wenig Ca^{++} -Ionen) und Laponit (Zwischenschichtkationen: neben wenig Erdalkali- überwiegend Alkaliionen, insbesondere Li^+) das größte Quellungsvermögen. Bei Laponit fällt auf, daß die Quellung zunächst viel zögernder fortschreitet, nach etwa 4 Stunden unter den gewählten Bedingungen aber diejenige aller anderen Tonminerale übertrifft. Dafür dürfte im wesentlichen der höhere Gehalt an amorphen Bestandteilen verantwortlich sein.

Die Na^+ -Bentonite (homoionisch und das Handelsprodukt "BW 150") verhalten sich unterschiedlich. Die dem Veegum entsprechende Wasseraufnahmefähigkeit des homoionischen Tones ist darauf zurückzuführen, daß sich ausschließlich die stark hydratisierenden Na^+ -Ionen im Zwischenschichtraum befinden. Das in der untersuchten Zeiteinheit geringere Quellungsvermögen des Präparates BW 150 ist wahrscheinlich mit der spezifischen Präparation zu erklären, die vor allem auf eine technische Verwendung abzielt (172).

Dagegen haben die mit Erdalkali-Ionen belegten Tone, wie der homoionische Ca^{++} -Bentonit und Bentonit A "Geisenheim", schlechtere Quellungseigenschaften. Dies läßt sich über die zweifach positiv geladenen Erdalkaliionen erklären. Sie werden äquimolar gebunden; d. h. ein zweiwertiges Ion sättigt je eine negative Ladung von zwei benachbarten Silikatschichten ab. Wenn zwei Silikateilchen auf diese Weise verknüpft sind, können sie sich in Wasser nicht mehr auf beliebige Abstände voneinander entfernen, womit der Quellungsfähigkeit solcher Tone Grenzen gesetzt sind. Die Quellung scheint auf einer der stabilen kristallinen Stufen stehen zu bleiben (122). Dies ist auch bei den sich weniger hydratisierenden Ionen der NH_4^+ - und K^+ -Bentonite zu beobachten.

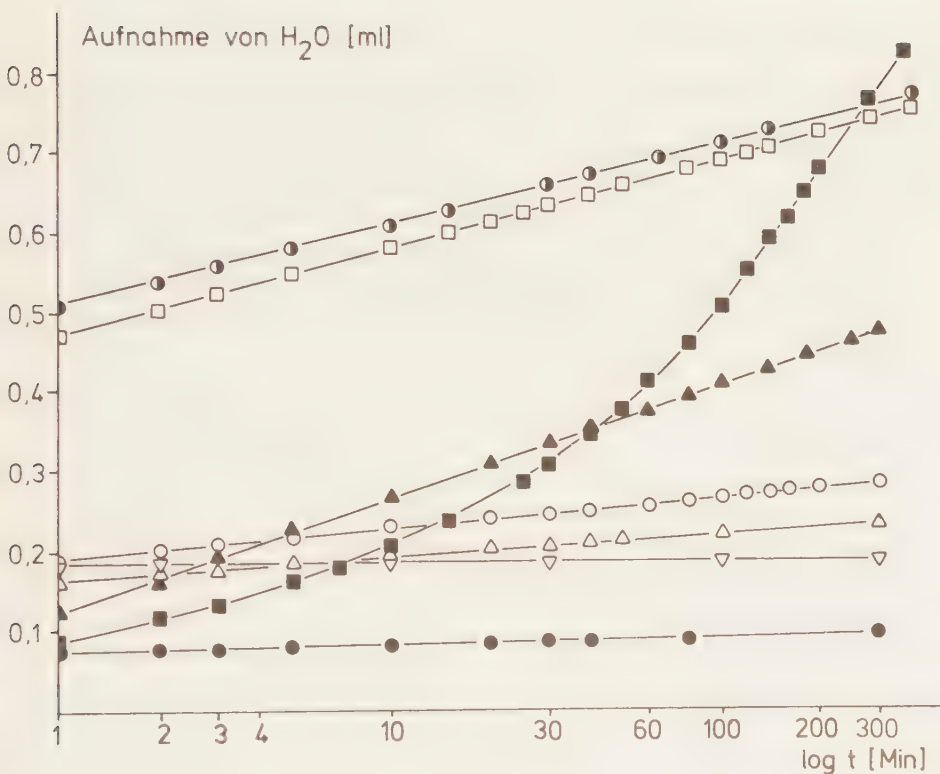


Abb. 2: Aufsaugvermögen (ENSLIN-Wert) von Wasser durch 0,1 g Ton

20° C (± 0,5° C)

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| —●— Bentonit A "Geisenheim" | —□— Na^+ -Bentonit |
| —▲— Na^+ -Bentonit BW 150 | —△— K^+ -Bentonit |
| —●— Veegum pharm. | —○— NH_4^+ -Bentonit |
| —■— Laponit CP | —▽— Ca^{++} -Bentonit |

3. Spezifische Oberfläche

Als Vergleichsparameter wird weiterhin eine Bestimmung der Oberfläche durch Gasadsorption vorgenommen, obwohl diese bei Schichtsilikaten mit innerkristalliner Quellfähigkeit problematisch ist (91). Eine vollständige Erfassung der inneren Oberfläche des Schichtzwischenraums ist hierbei nicht zu erwarten. Die Oberflächenbestimmungen werden mit Hilfe der Stickstoffadsorption an gefriergetrockneten Präparaten durchgeführt, wobei während Präparaten und Bestimmung Feuchtigkeit sorgfältig ausgeschlossen wird. Die Übersicht (Tab. 2) zeigt, daß die Größe der Oberfläche (Bentonit und Laponit) Unterschiede aufweist.

Unter Berücksichtigung aller Kristalloberflächen, einschließlich der Zwischenschichträume, ist bei Kenntnis des Molekulargewichts der Elementarzelle eine Berechnung der Gesamtoberfläche möglich. Ausgehend von einer Grundfläche der Elementarzelle von rund $46 \text{ \AA}^2$ (90) und einem Molekulargewicht von 765 (Si zu Al in der Tetraederschicht 7 : 1, Gegenkation Na^+) ohne interlamellares Wasser, ergibt sich für 1 g Montmorillonit eine spezifische Fläche von:

$$F_{\text{spez.}} (1 \text{ g}) = 2 \cdot 46 \cdot 6 \cdot 10^{23} \cdot \frac{1}{765} \text{ \AA}^2 = 725 \text{ m}^2/\text{g}$$

Solche errechneten Oberflächen übertreffen die durch N_2 -Adsorption ermittelten Werte etwa um das 10fache (Tab. 2), bei Laponit allerdings nur etwa 3fach, da dieser Ton einen hohen Anteil amorpher Bestandteile besitzt und gegenüber Bentoniten kleinere Teilchen (mittlerer Durchmesser 20 nm) aufweist (10).

4. Kationenaustauschkapazität

Die Austauschkapazität wird nach Hofmann und Giese (99) durchgeführt.

Tonminerale	Oberfläche mod. n. BET (N ₂) (m ² /g)	Austauschkapazität (μval/g) *)
Handelsprodukte		
Bentonit A "Geisenheim"	66	866
Na ⁺ -Bentonit BW 150	58	888
Veegum pharm.	64	893
Laponit CP	283	756
Homoionische Tone		
Na ⁺ -Bentonit	40	886
K ⁺ -Bentonit	95	850
NH ₄ ⁺ -Bentonit	94	866
Ca ⁺⁺ -Bentonit	58	878

Tab. 2: Oberflächen und Austauschkapazitäten der verwendeten Schicht-silikate

*) Anstelle der in der Tonmineralogie üblichen Dimension mval/100,0 g Ton erweist sich für unsere Problemstellung der Bezug μval/g Ton als günstiger.

Anders als im Falle der spezifischen Oberflächen zeigen die Werte für die Austauschkapazität der verwendeten Tonmineralien praktisch keine Unterschiede. Sie liegen in der für dieses Mineral bekannten Größenordnung (11, 102) (Tab. 2).

II. Arzneistoffeinlagerung in Schichtsilikate

Die anorganischen Zwischenschichtkationen können gegen organische Kationen im allgemeinen gut ausgetauscht werden (85, 96). Eingehend untersucht wurden die Austauschreaktionen mit Alkylammonium- und Alkylpyridiniumverbindungen - ähnlich verhalten sich auch andere Oniumionen, wie z. B. Ammonium-, Phosphonium-, Sulfonium- oder Oxoniumionen (103 - 108) - sowie Alkaloidkationen (38, 68, 82). Dabei hat sich gezeigt, daß eine feste Bindung der eingelagerten Stoffe vorliegt (109 - 115) und ein Rücktausch nur in begrenztem Umfang möglich ist (7).

Zum Studium der Wechselbeziehungen zwischen Schichtsilikaten und Arzneistoffen eignet sich das Codein besonders gut, da es stabil ist und auf Grund der Dimension des Moleküles einen vollständigen Austausch auf der zur Verfügung stehenden Äquivalentfläche der verwendeten Tone verspricht. Die Anzahl der polaren Gruppen läßt dazu noch eine starke Wechselwirkung mit dem Schichtsilikat vermuten. Mit seinem kompakten Aufbau und der relativ starr fixierten Lage seiner polaren Gruppen stellt es ein hervorragendes Modell dar, um über Bestimmung des beanspruchten Schichtabstandes Rückschlüsse auf die räumliche Anordnung des Arzneistoffes im Sorbat ziehen zu können. Unter Berücksichtigung der Lage seiner funktionellen Gruppen zum Schichtgitter ist es möglich, spezifische Wechselwirkungen zu studieren, welche über den elektrischen Ladungsausgleich hinaus zur festen Bindung an die Silikatmatrix beitragen.

Die hieraus gewonnenen Erkenntnisse sind die Grundlage für die gezielte Wahl von Milieubedingungen, welche eine Verfügbarkeit des Arzneistoffes realisierbar erscheinen lassen.

1. Aufnahme von Codeinkationen aus wässrigem Milieu in den Schichtzwischenraum

Die Milieubedingungen^{*)} sind so gewählt, daß eine vollständige Dissoziation des Arzneistoffs gewährleistet ist, d. h. Codein ($p_{Ks} = 7,95$) 100 %

*) pH = 6,0 mit 0,1 n bzw. bei stärker alkalisch reagierenden Tonsuspensionen (pH > 8) mit 1 n Salzsäure eingestellt. Für die Beurteilung der Sorptionsgleichgewichte ist diese Erhöhung des Elektrolytgehalts zu berücksichtigen.

als Kation vorliegt. Nach der Austauschzeit von 96 Stunden (171) ergeben sich die Sorptionsgleichgewichte der Tab. 3:

Tonminerale	Austausch- kapazität ($\mu\text{val/g}$)	Codeinbelegung im Sättigungszustand ($\mu\text{val/g}$)
Handelsprodukte		
Bentonit A "Geisenheim"	866	633
Na ⁺ -Bentonit BW 150	888	454
Veegum pharm.	893	714
Laponit CP	796	940
Homoionische Tone		
Na ⁺ -Bentonit	886	737
K ⁺ -Bentonit	850	740
NH ₄ ⁺ -Bentonit	866	690
Ca ⁺⁺ -Bentonit	878	740

Tab. 3: Charakteristik des Austausch- und Bindungsvermögens gegenüber Codeinkationen

Bei Codein fällt der besondere Verlauf der Eintauschisothermen auf (Abb. 3 und 4). Aus sehr verdünnten Lösungen (Konzentrationen geringer als $20 \cdot 10^{-4}$ mol/l) werden die Kationen praktisch quantitativ aufgenommen. Mit steigendem Angebot an Codein schwenkt die Isotherme in einen Kurvenast ein, welcher nur sehr langsam dem experimentell ermittelten Endwert zustrebt. Diese maximalen Eintauschwerte für Codein lassen sich

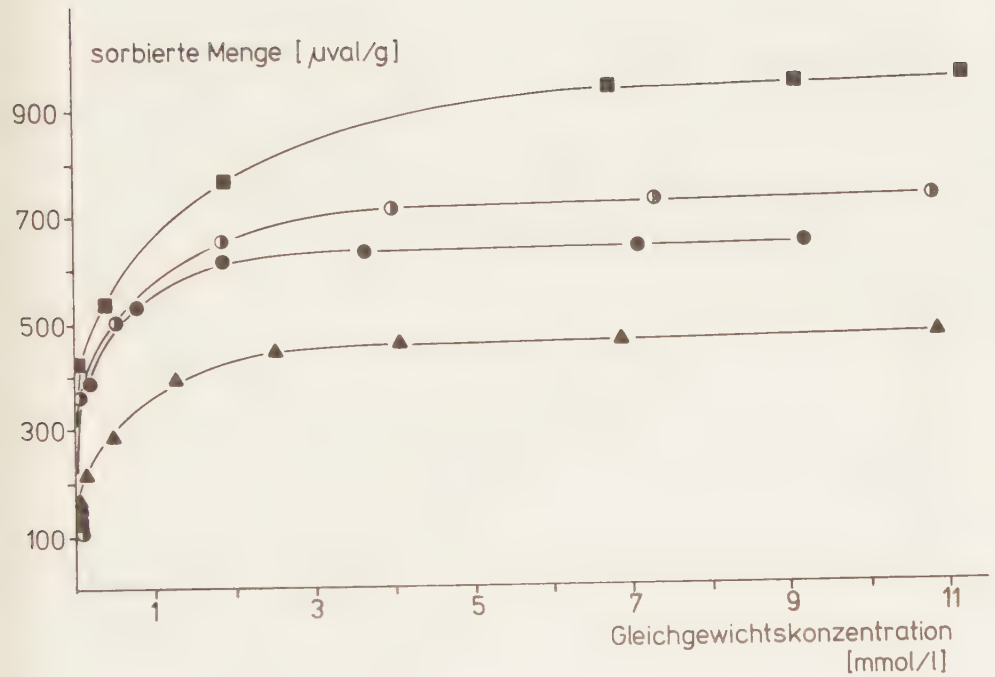


Abb. 3: Sorption von Codein-HCl an verschiedene Quelltone

$\text{pH} = 6,0$; $20^\circ \text{C} (\pm 0,5^\circ \text{C})$

- Bentonit A "Geisenheim"
- ▲— Na^+ -Bentonit BW 150
- Veegum pharm.
- Laponit CP

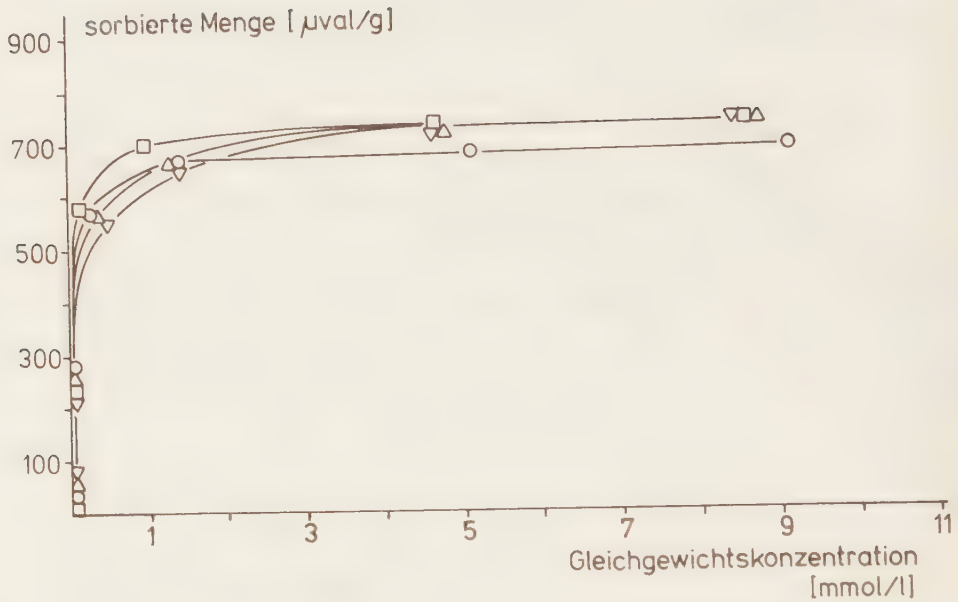


Abb. 4: Sorption von Codein-HCl an homoionisch beladene Tone
 $\text{pH} = 6,0$; 20°C ($\pm 0,5^\circ \text{C}$)

- Na^+ -Bentonit
- △— K^+ -Bentonit
- NH_4^+ -Bentonit
- ▽— Ca^{++} -Bentonit

jedoch mit den Kapazitätswerten (Tab. 3) nicht zur Deckung bringen. Ausgenommen bei Laponit, gelingt es bei keinem der untersuchten Tonminerale mit Codein einen quantitativen Ionenaustausch zu erzielen, welcher der durch Ammoniumaustausch ermittelten Sorptionskapazität entspricht. Gegenüber einer Austauschkapazität zwischen 750 und 900 $\mu\text{val/g}$ liegen die von 1 g Ton gebundenen Codeinmengen nur bei 450 bis 750 $\mu\text{val/g}$, wobei sich homoionische Tone durch ein sehr gleichmäßiges Sorptionsverhalten auszeichnen. ^{*)} Selbst während Langzeitversuchen (7 Monate) steigen die Sorptionswerte - sieht man einmal von Laponit ab, bei welchem eine Steigerung von 940 auf 996 $\mu\text{val/g}$ zu beobachten ist - nur beim Bentonit A "Geisenheim" noch merklich an (633 auf 772 $\mu\text{val/g}$).

Elektrolyte beeinflussen das Sorptionsgeschehen deutlich (Abb. 5). In Gegenwart von Natriumchlorid (Konzentration 1 n) erniedrigen sich die Sorptions- bzw. die Austauschwerte (von 633 auf 450 $\mu\text{val/g}$). Die Sättigungssorption nähert sich dabei den bei Na^+ -Bentonit BW 150 erhaltenen Werten (Abb. 3). Wie aus dem steilen Anstieg der Austauschisotherme bei niederen Konzentrationen hervorgeht, erfährt Codein eine starke Bindung an die Schichtsilikate. Da die einzelnen Codeinkationen mit ca. $50 \text{ \AA}^2$ einen geringeren Platzbedarf als die Äquivalentfläche ^{**)} der untersuchten Tone aufweisen, wäre auf Grund dieser starken Bindung ein weitgehender Austausch des Codeins gegen die ursprünglich vorhandenen Ionen zu erwarten. Dabei ist freilich zu berücksichtigen, daß andere Kationen im Sorptionssystem das Austauschgleichgewicht verschieben können, und - wie im Falle des Natriumchlorid - eine quantitative Aufnahme des Codein in den Schichtzwischenraum durch Konkurrenz um Sorptionsstellen behindern. In diesem Sinne ist auch ein Einfluß von Wasserstoffionen zu erwarten.

*) Endwerte der Sorption: 737 (Na^+), 740 (K^+), 690 (NH_4^+), 740 (Ca^{++}) $\mu\text{val/g}$ (s. Tab. 3)

**) Die Äquivalentfläche A_e ist die einem einwertigen Zwischenschichtkation M^+ zur Verfügung stehende Fläche. Die Äquivalentfläche dient zur Charakterisierung der Ladungsdichte und der Schichtladung, wenn man sich die Kationen in monomolekularer Schicht angeordnet denkt.

Werte für die Äquivalentfläche der verwendeten Tonminerale s. S. 59 in Tab. 12.

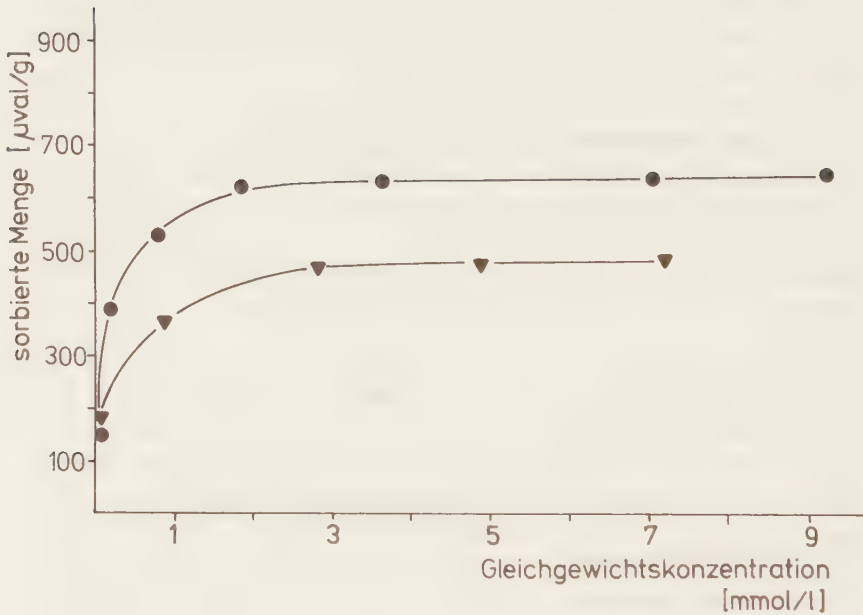


Abb. 5: Sorption von Codein-HCl an Bentonit "Geisenheim" in Anwesenheit von 1 n NaCl

pH = 6; 20°C ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$)

—●— Bentonit A "Geisenheim" ohne Salzzusatz

—▼— Bentonit A "Geisenheim" + 1 n NaCl

ten, welche zur Einstellung des pH-Wertes auf 6 den Ansätzen zugefügt werden müssen. Durch partielle Bildung von H-Tonen ist hierbei eine Erniedrigung der Sorptionskapazität möglich. Auch Handelspräparate, wie vor allem Na^+ -Bentonit BW 150 und Veegum pharm. sowie - in geringerem Ausmaß - Bentonit A "Geisenheim" werden zur Erzielung der gewünschten technologischen Eigenschaften mit Säure versetzt. Die daraus bedingten Unterschiede in der Sorption von Codein zeigt der Vergleich mit den Werten von Na^+ -Bentonit BW 150 ($454 \mu\text{val/g}$) und dem entsprechenden homoionischen Na^+ -Bentonit ($737 \mu\text{val/g}$) bei gleicher Kationenaustauschkapazität (Tab. 3).

Wie aus den Langzeitversuchen bei Bentonit A "Geisenheim" und Laponit hervorgeht, ist für den Eintausch der organischen Kationen nicht nur das thermodynamische Austauschgleichgewicht maßgebend, welches offensichtlich dabei noch nicht vollständig erreicht wurde. Vielmehr scheint mit zunehmender Belegung der Austauschprozeß eine starke Verzögerung zu erfahren, da durch die vom Rande der Silikatblättchen in den Schichtzwischenraum eindringenden Codeinkationen die Diffusion der auszutauschenden Kationen aus dem Schichtinneren und das weitere Hineinwandern behindern.

Im Falle des Bentonit A "Geisenheim" zeigt der zeitliche Verlauf des Austauschprozesses besonders deutlich, daß der Austausch sich über einen längeren Zeitraum hinzieht: Hier stehen von Beginn an infolge begrenzter innerkristalliner Quellung in Gegenwart der zweiwertigen Erdalkalitionen nur geringe Schichtzwischenräume für den Austauschprozeß zur Verfügung (Abb. 2).

Bei fortschreitender Belegung ist sogar anzunehmen, daß eine völlige Blockierung von austauschfähigen Gruppen im Innern der Silikatblättchen durch bereits eingelagertes Codein erfolgt. Unter diesem Gesichtspunkt wird verständlich, daß Laponit wesentlich mehr Codein aufnimmt und dabei sogar die Austauschkapazität überschritten wird. Dieses Tonmineral mit Kristallen im kolloidalen Größenbereich hat gegenüber den anderen Tonmineralen kürzere Diffusionswege in das Innere der Schichtzwischenräume, außerdem ist der Anteil an äußeren Oberflächen wesentlich größer. Weiterhin stehen noch begleitende amorphe Bestandteile für die Adsorption zur Verfügung. Für den Anstieg der Belegungswerte bei Laponit

im Langzeitversuch wäre auch eine durch das saure Reaktionsmilieu bedingte Neubildung (139) amorpher Bestandteile zu diskutieren (Abb. 11).

Die Aufnahme des Codeins in die Zwischenschichten der Tone wird nach diesen Befunden weniger von der Art der Zwischenschichtkationen (Natrium, Kalium, Ammonium, Calcium) als vielmehr von der Teilchengröße und von begleitenden Substanzen bei gegebener Schichtladung (88) und Ladungsverteilung (89) sowie Flächenbedarf der Arzneistoffmoleküle bestimmt.

Weiterer Aufschluß über das Sorptionsverhalten von Codein im innerkristallinen Bereich wird nach Ermittlung des Schichtabstandes erwartet.

2. Auswirkungen des Quellungszustandes auf den Schichtabstand

Röntgenographische Messungen des Schichtabstandes zwischen den Silikat-kristallen erlauben Rückschlüsse auf die Anordnung der innerkristallin eingelagerten Substanzen. Wegen der periodischen Wiederholung der Formeleinheit - Silikatschicht + Codein - kann die Dicke dieser Einheit röntgenographisch mit großer Zuverlässigkeit gemessen werden (133) (Abb. 6). Unter Berücksichtigung der bekannten Struktur der Silikatschicht läßt sich die durch die Codeinmoleküle bedingte Schichtaufweitung unmittelbar vermessen.

Die Bestimmung der Schichtabstände erfolgt über (001)-Interferenzen von $\text{CuK}\alpha$ Strahlen an den Netzebenen der Silikatschichten (132, 133). Die Registrierung wird mit dem NORELCO-Diffraktometer (in Gegenwart von Wasser) bzw. der DEBYE-SCHERRER Kammer (gefriergetrocknete, im Hochvakuum nachgetrocknete Präparate) durchgeführt (Tab. 4 und 5).

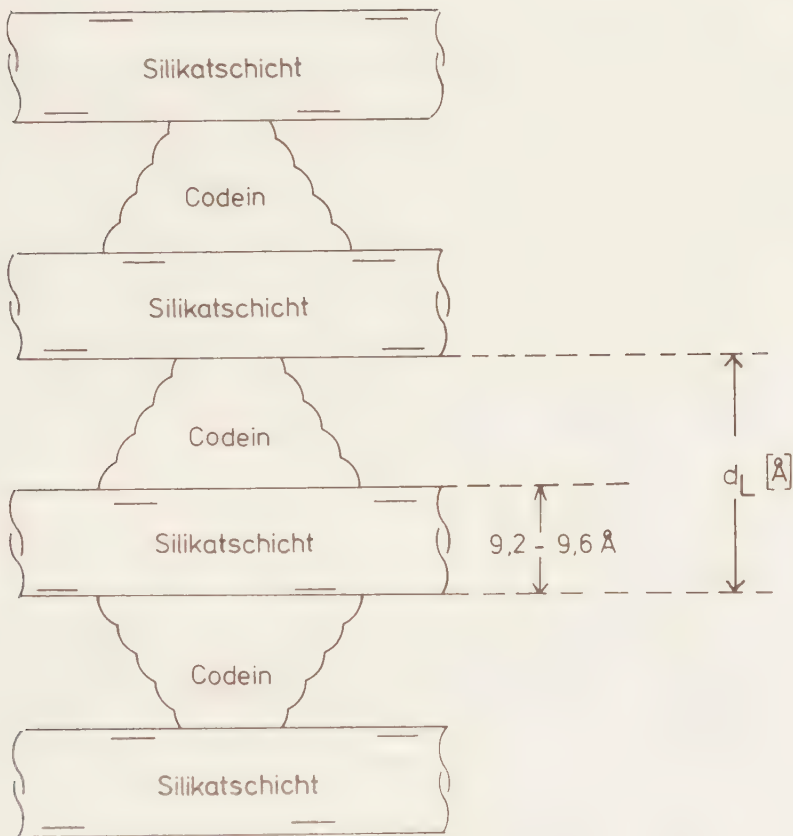


Abb. 6: Schematische Anordnung der Codeinmoleküle im Schichtzwischenraum der glimmerartigen Schichtsilikate mit röntgenographisch meßbarem Abstand

Bei Austausch der kleinen anorganischen Kationen (Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) gegen Codein erhöht sich der Schichtabstand in charakteristischer Weise.

a) Verhalten der Tone unter Wasser

Bei den homoionischen Tönen liefert in wäßriger Suspension nur Ca^{++} -Bentonit einen definierten Schichtabstand. Es bildet dabei eine quasi-kristalline Struktur mit 4 Wasserschichten zwischen den Silikatschichten (136). Bei den Na^+ , K^+ und NH_4^+ -Tönen treten keine definierbaren Schichtabstände auf, da sich diffuse Ionendoppelschichten zwischen den Silikatschichten ausbilden. Gleiches trifft für den Hektorit-Ton Laponit zu. Ursache dafür ist sein großes Quellvermögen (Abb. 2) (167, 168). Während sich der Bentonit A "Geisenheim" in seinem Quellungsvermögen analog dem homoionischen Ca^{++} -Bentonit verhält, ist der meßbare Schichtabstand bei Na^+ -Bentonit BW 150 und Veegum pharm. auf die uneinheitliche Belegung mit Kationen im Schichtzwischenraum zurückzuführen (Tab. 4).

b) Nach Einlagerung von Codein

Wasserhaltig

Unabhängig vom Ausgangsmaterial treten bei den verwendeten Tönen - mit Ausnahme des Laponit - nach Einlagerung des Codeins in den Schichtzwischenraum im Sättigungszustand stets annähernd gleiche Abstände (18,1 - 18,3 Å) auf (Tab. 4 und Abb. 6). Aus der Reihe fällt nur Laponit mit einem um 1,3 Å höheren Schichtabstand. Dies kann mit einem höheren Wassergehalt im innerkristallinen Zwischenraum als Folge des außergewöhnlich guten Quellungsvermögens erklärt werden (Abb. 2). Die Interpretation der Meßwerte (Tab. 5) erlaubt die Aussage, daß bereits bei einer Sorption von etwa 235 $\mu\text{val/g}$ die Schichtabstände einem konstanten Wert zustreben (17,8 Å - 18,6 Å); d. h. der Schichtabstand verändert sich nicht mehr bei weiterer Aufnahme von Codein in den Schichtzwischenraum (Abb. 7, Tab. 5). Daraus geht hervor, daß Codein schon bei geringer Belegung den Quellungszustand der Tone maßgebend bestimmt.

Tonminerale	Schichtabstand in Å:			
	Schichtsilikat		Codeinbelegung (im Sorptionsgleichgewicht) ^{*)}	
	feucht	getrocknet ^{**)}	feucht	getrocknet ^{**)}
Handelsprodukte				
Bentonit A "Geisenheim"	19,8	10,1	18,2	17,4
Na ⁺ -Bentonit BW 150	20,1	10,2	18,3	17,5
Veegum pharm.	19,5	10,1	18,2	17,4
Laponit CP	diffus	10,0	19,6	16,7
Homoionische Tone				
Na ⁺ -Bentonit	diffus	10,0	18,3	17,6
K ⁺ -Bentonit	diffus	10,1	18,2	17,7
NH ₄ ⁺ -Bentonit	diffus	10,1	18,1	17,7
Ca ⁺⁺ -Bentonit	19,4	-	18,1	17,7

Tab. 4: Schichtabstände von Tonmineralen vor und nach Austausch mit Codein

0,5 g Ton/50 ml; pH 6,0; 20° C ($\pm 0,5^\circ$ C)

*) nach 96 Stunden

**) im Hochvakuum getrocknet s. S. 81

Na ⁺ -Bentonit		K ⁺ -Bentonit		NH ₄ ⁺ -Bentonit		Ca ⁺⁺ -Bentonit	
Codein sorbiert (μval/g)	Schicht- abstände (Å) feucht trocken	Codein sorbiert (μval/g)	Schicht- abstände (Å) feucht trocken	Codein sorbiert (μval/g)	Schicht- abstände (Å) feucht trocken	Codein sorbiert (μval/g)	Schicht- abstände (Å) feucht trocken
10	$\frac{\text{diffus}}{\text{diffus}}$	15	$\frac{\text{diffus}}{\text{diffus}}$	8	$\frac{\text{diffus}}{\text{diffus}}$	15	$\frac{19,2}{\text{diffus}}$
71	$\frac{19,1}{\text{diffus}}$	74	$\frac{\text{diffus}}{\text{diffus}}$	73	$\frac{\text{diffus}}{\text{diffus}}$	75	$\frac{19,1}{\text{diffus}}$
233	$\frac{18,2}{16,8}$	236	$\frac{18,3}{\text{diffus}}$	235	$\frac{17,8}{\text{diffus}}$	232	$\frac{18,6}{15,1}$
586	$\frac{18,2}{17,9}$	569	$\frac{18,2}{17,7}$	575	$\frac{18,0}{17,7}$	550	$\frac{18,1}{17,0}$
704	$\frac{18,2}{17,9}$	669	$\frac{18,3}{17,7}$	662	$\frac{18,3}{17,7}$	658	$\frac{18,0}{17,7}$
737	$\frac{18,3}{18,2}$	722	$\frac{18,2}{17,9}$	685	$\frac{18,1}{17,9}$	727	$\frac{18,2}{18,0}$
740	$\frac{18,1}{18,2}$	740	$\frac{18,2}{18,1}$	690	$\frac{18,2}{17,9}$	740	$\frac{18,2}{17,9}$

Tab. 5: Schichtabstände an homoionischen Tonen in Abhängigkeit der sorbierten Menge Codein

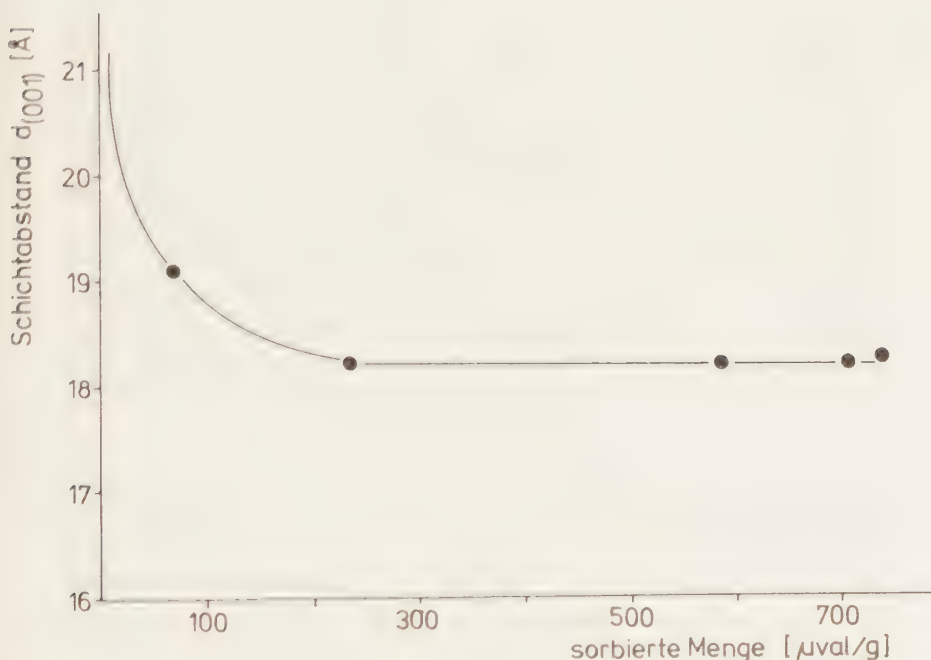


Abb. 7: Schichtabstand von Na^+ -Bentonit (homoromisch) in Abhängigkeit der sorbierten Menge an Codein (unter Wasser)

Beim Vergleich der Werte fällt auf, daß bei Ca^{++} -Bentonit bereits in Sorbaten mit 15 $\mu\text{val/g}$ an Codein der Schichtabstand vom Codein bestimmt wird, während dies bei den homoromischen Na^+ -, K^+ - und NH_4^+ -Bentoniten erst bei 71 bzw. 74 bzw. 73 $\mu\text{val/g}$ an Codein der Fall ist. Dies liegt daran, daß bei den Tönen mit Erdalkalitionen im Schichtzwischenraum die Schichten durch Codein auseinandergedrängt werden, wobei bereits wenige Codeinkationen ausreichen. Befinden sich Alkalitionen im Schichtzwischenraum ist hierzu mehr an Codein notwendig, da die Schichtabstände der homoromischen Töne in besonderem Maße den Gesetzmäßigkeiten der

elektrischen Doppelschicht unterliegen (96).

β) Wasserfrei

Eine tiefgreifende Veränderung des Quellungszustandes erfahren die Tone in getrocknetem Zustand (Tab. 4). Die Tonminerale zeigen in Abwesenheit von H_2O ohne Arzneistoffeinlagerung annähernd gleiche Schichtabstände ($10,0 \text{ \AA} - 10,2 \text{ \AA}$). Eingelagerte Kationen bestimmen die Schichtabstände ausschließlich in Anwesenheit von Wasser über ihr Solvationsverhalten. Dagegen weist die Erhöhung der Schichtabstände in getrocknetem Zustand bei eingelagertem Codein ($17,4 \text{ \AA} - 17,7 \text{ \AA}$) darauf hin, daß hier der Arzneistoff allein den Schichtabstand determiniert (Tab. 4), wobei - bedingt durch die vielen Wechselwirkungsmöglichkeiten dieses Moleküls mit den negativ geladenen Silikatschichten - bestimmte Positionen der Codeinkationen zu definierten Schichtabständen führen.

Die mit Arzneistoff belegten Tone, mit Ausnahme von Laponit, haben annähernd gleiche Schichtabstände ($17,4 \text{ \AA} - 17,7 \text{ \AA}$) (Tab. 4). Gegenüber den Einlagerungswerten unter H_2O sind die Werte, wieder mit Ausnahme von Laponit, nur um etwa $0,5 \text{ \AA}$ niedriger, was durch den Verlust der noch eingelagerten Wassermoleküle bei der HV-Trocknung zu begründen ist. Die Einlagerungsverbindung ist - auch bei Redispergierung in Wasser - nicht mehr quellfähig (s. S. 31).

Laponit weist nach Einlagerung von Codein in getrocknetem Zustand einen um etwa $1 \text{ \AA}$ niedrigeren Schichtabstand als die übrigen Tone auf.

3. Diskussion zur Fixierung des Arzneistoffmoleküls

Einen interessanten Beitrag zur Diskussion des Bindungsmechanismus liefert der Versuch, Codein als Base - ebenfalls aus wäßrigem Milieu - bei pH 11,0 ^{*)} in das Schichtsilikat einzulagern (Tab. 6). Durch Wegfall

^{*)} Ansatzverhältnisse analog Sorption des Kations; bei pH 11,0 liegt Codein ($p_{KS} = 7,95$) praktisch 100 % als Base vor; pH = 11,0 mit 0,1 n NaOH eingestellt;

der starken Wechselwirkungsmöglichkeit zwischen organischem Kation und negativer Silikatschicht wird die Belegung des Schichtzwischenraumes etwa um die Hälfte reduziert. Die Schichtabstände entsprechen aber mit 18,3 Å (im Sättigungszustand) den Messungen nach Einlagerung des Kations. Dieser Wert wird allerdings erst bei höherer Gleichgewichtskonzentration erreicht.

Na ⁺ -Bentonit homoionisch		
Codein sorbiert (μval/g)	Schichtabstände (Å)	
	feucht	trocken
10	diffus	diffus
53	diffus	diffus
108	19,2	diffus
181	18,4	(17,7)
240	18,4	17,7
300	18,3	17,7
325	18,6	17,7

Tab. 6: Schichtabstand an Na⁺-Bentonit (homoionisch) in Abhängigkeit der sorbierten Menge Codeinbase

Die Fixierung der Alkaloidbase in der Zwischenschicht läßt die Schlußfolgerung zu, daß Wechselwirkungen auch durch Nebervalenzkräfte (van der Waals' Attraktionskräfte bzw. Dipolwechselwirkungen) verursacht sein können. Die geringere Bindung ist wohl auf den Einfluß von noch im Schichtzwischenraum befindlichen anorganischen Kationen zurückzuführen, welche durch die Adsorption organischer Neutralmoleküle nicht verdrängt werden (137, 138). Man könnte sich den Vorgang so vorstellen, daß die Codeinbase die Silikatschichten vom Rand her zwar aufweitet, aber nicht in der Lage ist, auf Grund sterischer Verhältnisse den Platz der anorganischen Kationen in vollem Umfang einzunehmen.

Die vorliegenden Befunde weisen darauf hin, daß die Fixierung des Codeinkations an den inneren Grenzflächen der Silikate vor allem von den Wechselwirkungen seiner funktionellen Gruppen mit den Silikatoberflächen in den Schichtzwischenräumen bestimmt wird.

Nach Abb. 8 sind die nachfolgenden Wechselwirkungsmöglichkeiten zwischen den negativ geladenen Silikatschichten und den Codeinionen zu diskutieren:

1. $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}^+ - \text{CH}_3 \\ | \end{array} :$ Ionen - Ionen (Ladungsausgleich)
elektrostatische Bindung (Coulomb-Kräfte)
2. $- \text{OH} :$ Wasserstoffbrückenbildung
3. Ring D : Dispersionskräfte
4. $\geq \text{C} - \text{O} - \text{CH}_3 :$ van der Waals-Kräfte und evtl. dipolinduzierte Dipolkräfte

In einem maßstabgetreuen Kalottenmodell wird die Vorstellung für ein Tonsorbat anschaulich gemacht. In der Anordnung des Kalottenmodells beansprucht das Codeinkation den im getrockneten Zustand gemessenen Abstand zwischen den beiden Silikatschichten (17,4 - 17,7 Å) (Abb. 8). Daraus ergibt sich für die Lage der funktionellen Gruppen im Codein zur Festkörperoberfläche folgendes:

Sowohl der basische Stickstoff des Piperidinrings D als auch die Hydroxylgruppe am Cyclohexenring C und die Methoxygruppe am aromatischen Ring A stehen in unmittelbarem Kontakt mit den hexagonalen Sauerstoffschichten des Silikates. Diese Position begünstigt einen optimalen Ladungsausgleich, die Ausbildung von Wasserstoffbrücken und schafft die Voraussetzungen zu intensiven van der Waals' Wechselwirkungen.

Die Flächen der van der Waals'Radien der Codeinmolekel berühren die Sauerstoffatome der Elementarzelle. Die Sauerstoffatome sind so angeordnet, daß kleine Vertiefungen zwischen den Triplets der Sauerstoffatome in den Oberflächen sind und größere Löcher im Zentrum der von Sauerstoffatomen gebildeten hexagonalen Ringe auftreten. Organische Moleküle, die zwischen den Silikatschichten eingelagert werden, "rasten" nun in diese Vertiefungen ein. Damit ist ein geringfügiges Eindringen der Zwischen-

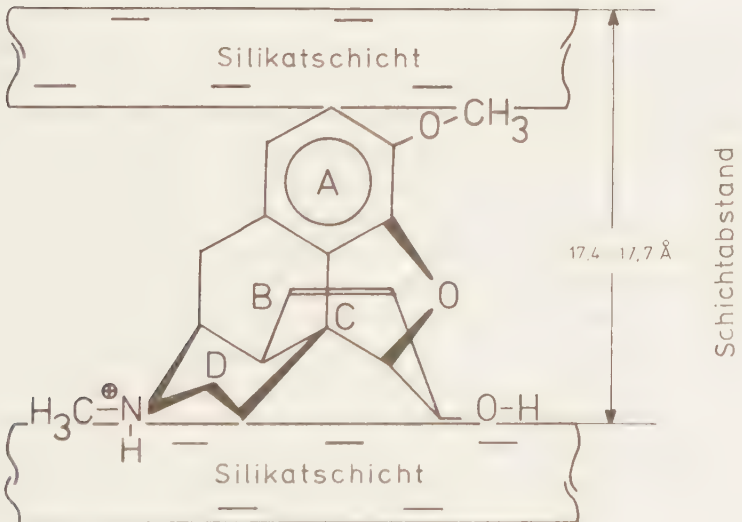
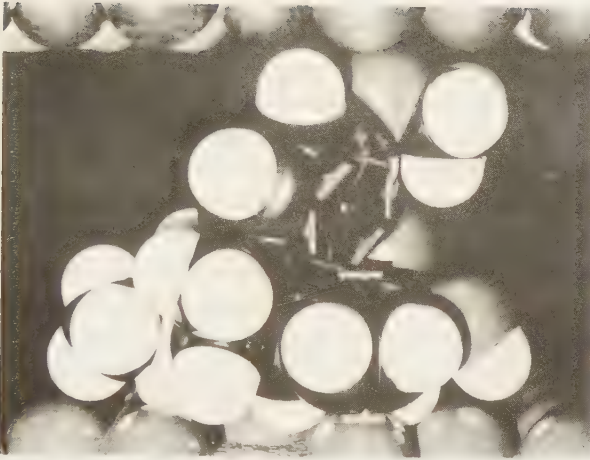


Abb. 8: Modellvorstellung zur Einlagerung von Codeinkationen im Schichtzwischenraum

schichtkationen in die Silikatoberfläche gegeben.

Die Methylgruppe der Methoxygruppierung am Codein ist besonders gut zum Eintauchen in die Sauerstoffsechseringe der Silikatschichten geeignet. Dies zeigt ein deutliches Einrasten im Kalottenmodell. Beim Veegum pharm. verringert sich der Schichtabstand von $19,5 \text{ \AA}$ auf $18,2 \text{ \AA}$ nach Einlagerung von Codein (Tab. 4). In getrockneten Sorbaten geht dieser Wert auf $17,4 \text{ \AA}$ zurück. Damit verbleiben für den Raum zwischen den Silikatschichten ca. $8,5 \text{ \AA}$, wenn man die Dicke der Silikatschicht mit $9,3 \text{ \AA}$ annimmt (102). Eine gewisse Durchdringung im Berührungsbereich ($0,4 \text{ \AA}$) ist dabei berücksichtigt. Auf diese Möglichkeit haben schon früher ROWLAND und WEISS hingewiesen (117). Wasserstoffbrücken zwischen der Methoxygruppe und den Sauerstoffatomen der Silikatschicht sind für die Bindung des Arzneistoffmoleküls ebenfalls in Betracht zu ziehen (siehe S. 29) (118 - 121). Die gemessenen Schichtabstände lassen eine andersartige Fixierung des Codeinkations nicht zu.

Dies trifft für alle untersuchten Schichtsilikate im Sättigungsbereich zu. Geringfügige Abweichungen und graduelle Unterschiede sind nur bei sehr niedriger Belegung festzustellen. Zudem zeigen die Ergebnisse, daß Codein - wenn es in einer zur Einlagerung in den Schichtzwischenraum ausreichenden Konzentration angeboten wird - unabhängig vom pH-Wert (pH 6 - 11) des Eintauschmilieus zu gleichen Schichtabständen führt. Diese Tatsache deckt den interessanten Aspekt auf, daß das Codein zur Identifizierung montmorillonitischer Tonminerale brauchbar sein könnte. Die beim Hektoritton Laponit gefundenen geringeren Schichtabstände stellen das oben diskutierte Ergebnis grundsätzlich nicht in Frage. Die Abweichung des Schichtabstandes um $1 \text{ \AA}$ ist weniger durch eine andere Position der Codeinmolekel im Schichtzwischenraum, sondern wahrscheinlich wegen der größeren Eindringtiefe der Codeinmolekel in die hexagonal angeordneten Sauerstoffatome der Silikatschicht bedingt.

III. Arzneistoffliberation aus den Einlagerungsverbindungen in Abhängigkeit vom Desorptionsmilieu

Die Untersuchungen zur Desorption bestätigen die vorhergehend zur Diskussion gestellten Bindungsmechanismen. Sie erlauben darüber hinaus Rückschlüsse auf die Verfügbarkeit von Arzneistoffen unter verschiedenen Milieubedingungen. Hierbei ist von Interesse, ob durch die Wahl geeigneter Hilfsstoffkombinationen die Einlagerung des Wirkstoffes in den Schichtzwischenraum der Silikate und damit Unverträglichkeitsreaktionen vermieden werden können.

Andererseits erhebt sich die Frage, ob die Schichtsilikat-Wirkstoff-Sorbate als Depot-Prinzip genutzt werden könnten. Die zur Elution des Arzneistoffs verwendeten Medien berücksichtigen daher in Suspensionen gebräuchliche Hilfsstoffe sowie ein den Verhältnissen des Magen-Darm-Traktes angepaßtes Milieu.

1. Wasser

Nach fraktioniertem Auswaschen mit Wasser bleiben beträchtliche Mengen an Arzneistoff im Ton zurück. Die gemessenen Schichtabstände weisen daraufhin, daß auch nach erschöpfendem Auswaschen der Sorbate das verbliebene Codeinkation die Schichtabstände bestimmt. Deren Werte sind sowohl bei den Handelsprodukten als auch bei homoionischen Tonen praktisch gleich geblieben (Tab. 7). Die durch das wäßrige Milieu aufgebrachte Solvationsenergie reicht zur Befreiung des Codeins aus dem Schichtgitter nicht aus, da die Sorptionsenergie für organische polare Moleküle größer ist als für Wassermoleküle (120).

Auch in bezug auf die freigesetzten Arzneistoffmengen verhalten sich die Tone mit Ausnahme von Veegum und Laponit recht ähnlich (Abb. 9 und 10, Tab. 7). Von allen verwendeten Sorbaten zeigen nur diese eine nennenswerte Freisetzung. Dieser Effekt ist weniger auf unterschiedliche Reaktionen in den Schichtzwischenräumen zurückzuführen, sondern vielmehr auf Eigenschaften wie Teilchengröße und begleitende amorphe Bestandteile. Allerdings tritt Desorption nur im ersten Schritt auf (Abb. 9 und 10), da die durch Säurebehandlung (zum Einstellen des Austauschansatzes

Tonminerale	Codeinbelegung ($\mu\text{val/g}$) mit Schichtabstand ($\text{\AA}$) *):		
	im Sättigungszustand $\mu\text{val/g}$	$\text{\AA}$	nach Auswaschen mit H_2O $\mu\text{val/g}$
H a n d e l s p r o d u k t e			
Bentonit A "Geisenheim"	633	17,4	591
Na^+ -Bentonit "BW 150"	454	17,5	410
Veegum pharm.	714	17,4	547
Laponit CP	940	16,7	690
H o m o i n i s c h e T o n e			
Na^+ -Bentonit	737	17,6	711
K^+ -Bentonit	740	17,7	714
NH_4^+ -Bentonit	690	17,7	674
Ca^{++} -Bentonit	740	17,7	700

Tab. 7: Schichtabstände von Silikaten nach Belegung mit Codein im Sättigungszustand vor und nach Auswaschen mit Wasser. 0,1 g Sorbat/50 ml; 20°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$);

*) im Hochvakuum getrocknet

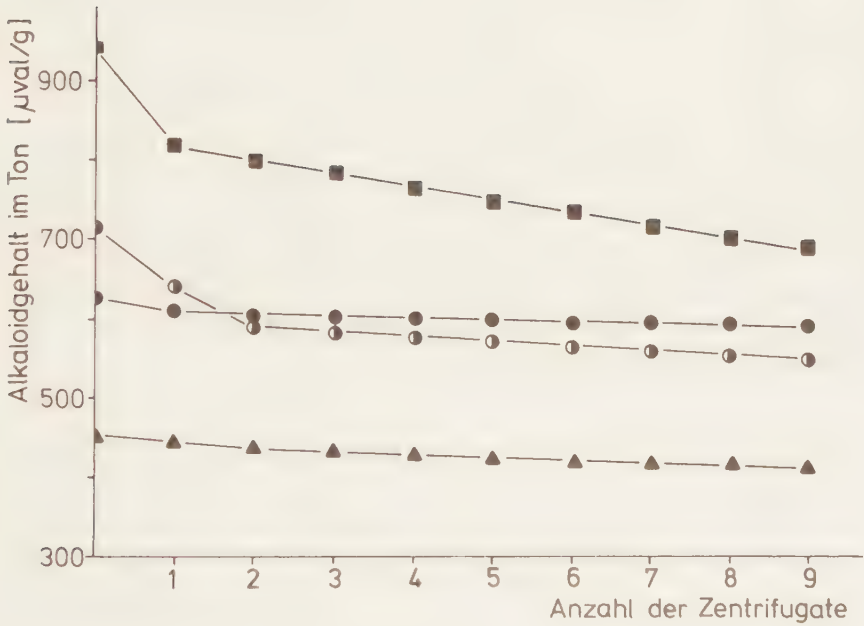


Abb. 9: Elution von Codein-HCl mit Wasser bei verschiedenen Quelltonen.

- Bentonit A "Geisenheim"
- ▲— Na⁺-Bentonit BW 150
- Veegum pharm.
- Laponit CP

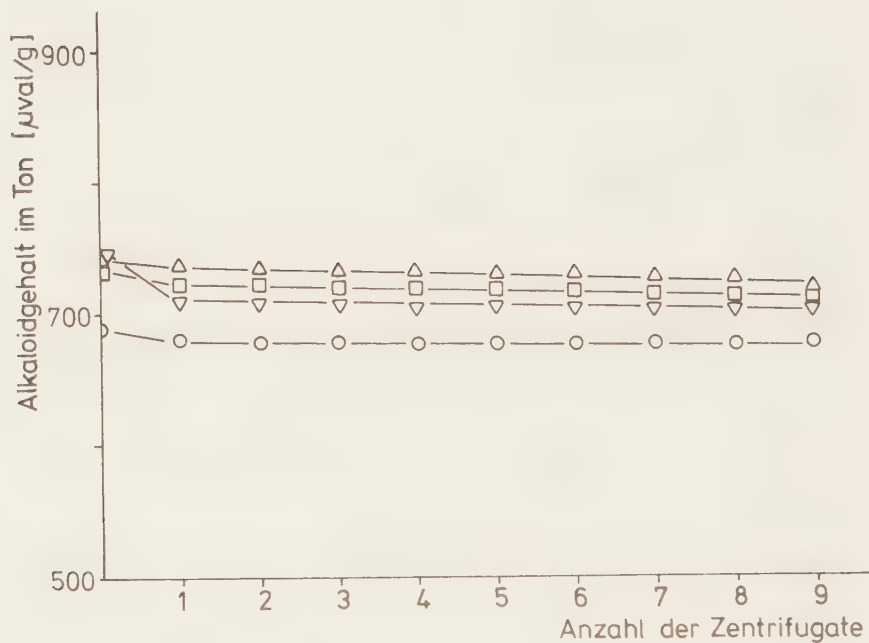


Abb. 10: Elution von Codein-HCl mit Wasser bei homoionischen Bentoniten.

- Na⁺-Bentonit
- Δ— K⁺-Bentonit
- NH₄⁺-Bentonit
- ▽— Ca⁺⁺-Bentonit

auf pH 6 notwendig) angegriffenen *) Randbezirke der Kristallgitter dort adsorbierten Arzneistoff nur locker festhalten (s. S. 20).

2. Lösungen von Elektrolyten und Polymeren

Voraussetzung für die Austauschreaktionen sind Stoffe bzw. Stoffgemische, welche neben elektrostatischem Ladungsausgleich die Arzneistoffkationen durch eigene Wechselwirkungen mit den Silikatschichten aus den Schichtzwischenräumen verdrängen.

Zur Verdrängung der im Schichtzwischenraum eingelagerten Alkaloidkationen werden schichtgitteraffine Substanzen wie Elektrolyte, Polyäthylenglykole, Polyvinylpyrrolidon, kationische und nichtionische Tenside herangezogen.

Den mit den verschiedenen Substanzen nach 12 Stunden bzw. im Falle der homoionischen Tone nach 96 Stunden erreichbaren Rücktausch der Codeinkationen aus den wäßrig desorbierten Tonsorbaten zeigen die Tabellen 8 a/b bzw. 9. Dabei ist der Gehalt an Codein in den zur Desorption eingesetzten Sorbaten jeweils gleich 100 % gesetzt.

Die verwendeten Tonminerale sind bezüglich ihres Desorptionsverhaltens wenig differenziert, allein Laponit gibt den Wirkstoff unter Einfluß von Säure, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykolen und Polyäthylenglykoltensiden (Brij^R 35 **) **rascher frei:**

Dagegen wirken sich Zusätze von Elektrolyten (HCl, NaCl) und Tensiden (Invertseifen, Polyäthylenglykolderivate) unterschiedlich aus:

In salzsaurem Milieu, entsprechend einem pH-Wert von 2,5, geben die Schichtsilikate vom Typ des Bentonits bzw. Veegum nur bis zu etwa 23 % der im Schichtzwischenraum eingelagerten Codeinkationen frei. Die Protonen bieten zwar elektrostatisch ein ausreichendes Äquivalent, sind aber nicht geeignet, die organischen Kationen quantitativ aus der Einlagerungs-

*) Diese Zerstörung des Schichtgitters durch Säureeinwirkung tritt besonders leicht bei Hektorit ähnlichen Tönen auf wie Laponit. Veegum pharm. nimmt hier durch seinen hohen Mg-Anteil (Tab. 1) in der Oktaederschicht eine gewisse Zwischenstellung ein.

**) Im nachfolgenden vereinfacht mit Brij 35 bezeichnet (s. S. 66).

Codeinsorbate	Codein- gehalt im Sorbat μval/g	Freisetzung von Codein in % durch:							PVP *) 1 % pH 5, 1
		HCl 0, 005 n pH 2, 5	NaCl 1 n pH 5, 5	0, 1 n pH 6, 0	PÄG 300 1 % pH 6, 2	PÄG 1500 1 % pH 6, 5	Cetrimonium- bromid 0, 1 % pH 5, 4	Brij 35 1 % pH 4, 5	
Bentonit A "Geisenheim"	493	23	44	30	9	6	93	5	13
Na ⁺ -Bentonit "BW 150 "	360	21	41	36	7	7	92	7	15
Na ⁺ -Bentonit homoionisch	574	21	44	30	8	3	87	5	13
Veegum pharm.	462	15	34	20	13	9	80	10	12
Laponit CP	560	47	31	26	34	39	100	44	45

Tab. 8 a: Freisetzung von Codein aus Tonsorbaten durch Elektrolyte und Polymere
0, 1 g Sorbat/50 ml; nach 12 Stunden; 20° C (± 0, 5° C)

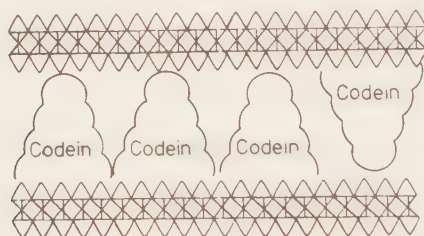
*) Freisetzungswerte sind Codein-PVP-Komplexe (siehe Seite 70)

Codeinsorbate	Codein- gehalt im Sorbat $\mu\text{val/g}$	Freisetzung von Codein in % durch:			
		Brij 35 1 %		PÄG 1500	
		NaCl 1 n pH 6,5	NaCl 0,1 n pH 6,2	NaCl 1 n pH 5,6	NaCl 0,1 n pH 6,1
Bentonit A "Geisenheim"	493	80	41	77	40
Na ⁺ -Bentonit "BW 150"	360	85	49	83	47
Na ⁺ -Bentonit homoionisch	574	82	46	78	41
Veegum pharm.	462	79	44	77	39
Laponit CP	560	100	100	100	81

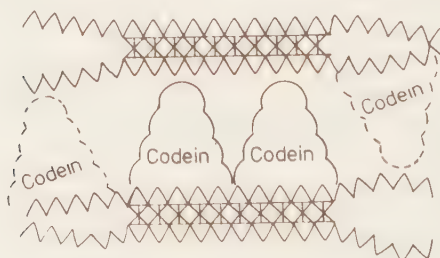
Tab. 3 b: Freisetzung von Codein aus Tonsorbaten durch neutralsalzhaltige Polymerenlösungen

0,1 g Sorbat/50 ml; nach 12 Stunden; 20° C ($\pm 0,5^\circ$ C)

verbindung zu verdrängen. Den H^+ -Ionen fehlen die zusätzlichen Wechselwirkungskräfte, wie sie das Codeinkation in hohem Maße besitzt, um das Austauschgleichgewicht wirksam verschieben zu können. Außerdem wird der Austauschvorgang - ähnlich wie es bei der Einlagerung zu beobachten ist - durch Bildung von H-Ton erheblich behindert. Beim Hektoritton Laponit wird annähernd die Hälfte des Codeins desorbiert. Die Freisetzung ist hier allerdings unspezifischer Natur, da dieses Mineral bekanntlich im sauren Milieu einen besonders starken Strukturabbau erfährt (s. S. 20 u. 35). Eine mögliche Deutung der Wirkung des Säureangriffs auf Laponit gibt die in Abb. 11 wiedergegebene schematische Darstellung (158).



Hektorit-Silikatschichten mit eingelagertem Codein



Zerstörung der Silikatstruktur durch den Säureangriff
(Bildung freier Kieselsäure)

Die deutlich höhere Liberation aus den Laponitsorbaten kann mit dem verschiedenen Aufbau, vor allem aber mit der unterschiedlichen Größe der Kristallblättchen erklärt werden: So gehören die Laponitteilchen mit nur 20 - 40 nm (10) dem kolloidalen Bereich an, während die Kristallblättchen der Bentonit-Tone und des Veegum pharm. einen Durchmesser von ca. 1 μ m (in Richtung der b-Achse) aufweisen. Der Weg aus Richtung der b-Achse zu den Sorptionsstellen im Inneren der Schichtzwischenräume ist deshalb bei den kleinen Laponitteilchen wesentlich kürzer (152, 153). Da beim Eintausch von Protonen in Schichtsilikate irreversible Strukturveränderungen eintreten (139, 155 - 158), ist nach solchen Reaktionen vor allem bei den größeren Teilchen der montmorillonitischen Tone eine Behinderung der zum Austausch notwendigen Diffusionsvorgänge möglich.

Mit Kationen anorganischer Neutralsalze, wie z. B. Natriumionen (NaCl) gelingt selbst in großem Überschuß nur eine teilweise Verdrängung des Codeins aus den Schichtsilikaten. Die Bentonittone tauschen dabei das Wirkstoffkation in größerer Menge aus als Veegum und Laponit (bis 44 % aus Sorbaten des Bentonit A "Geisenheim" und des homoionischen Na⁺-Bentonits in 1 n NaCl-Suspensionen). Es zeigt sich also, daß auch das Natriumion trotz Ladung und hoher Hydratationsfähigkeit nicht genügend Wechselwirkungsenergie mitbringt, um die vielfältigen Bindungen (Abb. 8) des Codeins an das Silikat zu lösen. Der Austausch erfolgt daher auch in Anwesenheit von NaCl nur unvollkommen.

Makromoleküle hydrophiler neutraler Hilfsstoffe, wie die des Polyäthylenglykols 300 und 1500, des Polyvinylpyrrolidons oder des grenzflächenaktiven Polyäthylenglykollauryläthers (Brij 35 *) fördern die Codeinfreisetzung aus den Bentonit-Tonsorbaten trotz ihrer starken Bindung an Tone (90, 118, 137, 138, 140, 142) nur in geringem Umfang. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die nichtionischen Makromoleküle an den äußeren Basisflächen gebunden werden, das Codeinsorbat einschließen und sich daher auf das Austauschgleichgewicht im Schichtzwischenraum nicht auswirken können. Sogar eine beobachtete Wechselwirkung zwischen Makromolekül (Polyvinylpyrrolidon) und Codein *) würde dieser Vorstellung nicht wider-

*) Solche Wechselwirkungen sind nicht auszuschließen (170). Sie treten unseren Untersuchungen nach zwischen Codein und PVP auf (s. S. 70). Reaktionen dieses Alkaloids mit Polyäthylenglykolen oder Polyäthylenglykoltensiden (Brij 35) konnten dagegen nicht bestätigt werden (143).

sprechen.

Auffällig ist dagegen die stärkere Desorptionsrate bei Laponit (40% gegenüber etwa 10% bei den Bentoniten), verursacht durch ein anderes Verhältnis zwischen gut zugänglichen äußeren Oberflächen und Zwischenschicht-raum als bei Bentonit. Dazu kommt, daß durch die begleitenden amorphen Bestandteile zusätzlich noch leicht zugängliche Sorptionsstellen vorliegen.

Neutralsalzhaltige Lösungen (NaCl) von Polymeren erweisen sich dagegen als wirksames Austauschmilieu: Selbst in Gegenwart geringer Konzentration an Natriumchlorid (0,1 n) gelingt sowohl mit Polyäthylenglykol 1500 als auch mit dem Polyäthylenglykolderivat (Brij 35) eine vollständige Liberation des Codeins aus Sorbaten des Laponits.

Die Bentonite geben das Codein in geringerem Umfange ab (Lösungen von Polyäthylenglykol bzw. Polyäthylenglykoltensid mit 1 n NaCl : 80-85%, Lösungen der Polymeren mit 0,1 n NaCl : 50 - 60%).

Demnach ergänzen sich anorganische Kationen und nichtionische hydrophile Polymere bei der Verdrängung der Codeinkationen aus den Tonsorbaten, wobei mit zunehmender Elektrolytkonzentration sich die Arzneistoffliberation bedeutend verstärkt (Tab. 8 b). Dabei wird durch steigende Neutralsalzkonzentration ein überadditiver Effekt (Abb. 12) verursacht. Der Kurvenverlauf läßt den Rückschluß zu, daß der erreichte Endwert (91 % freigesetztes Codein) einem reversiblen Gleichgewicht entspricht: Im Falle der homoionischen Töne wird nach Vervielfachung (vierfache Menge) des Desorptionsmilieus unter gleichen Versuchsbedingungen praktisch 100 % des Arzneistoffes freigesetzt (Tab. 9).

Es ist denkbar, daß sich die spezifischen Wechselwirkungen zwischen Neutralelektrolyten und Polymeren in ähnlicher Weise auf das Austauschvermögen der Schichtsilikate auswirken wie im Falle der kolloidalen Kieselsäuren (144 - 150).

Befunde mit homoionischen Schichtsilikaten (Tab. 9) bestätigen, daß sich die Sorbate auch nach langen Austauschzeiten (96 Stunden) mit allen Agentien praktisch gleich verhalten. Das unterschiedliche Austauschvermögen von Tönen des Typs Bentonit (Bentonit und Veegum) sowie des Typs Hektorit (Laponit) wird demzufolge nicht vom Belegungsgrad mit anorganischen Kationen, sondern vor allem durch die Schichtladung bzw. durch die zur

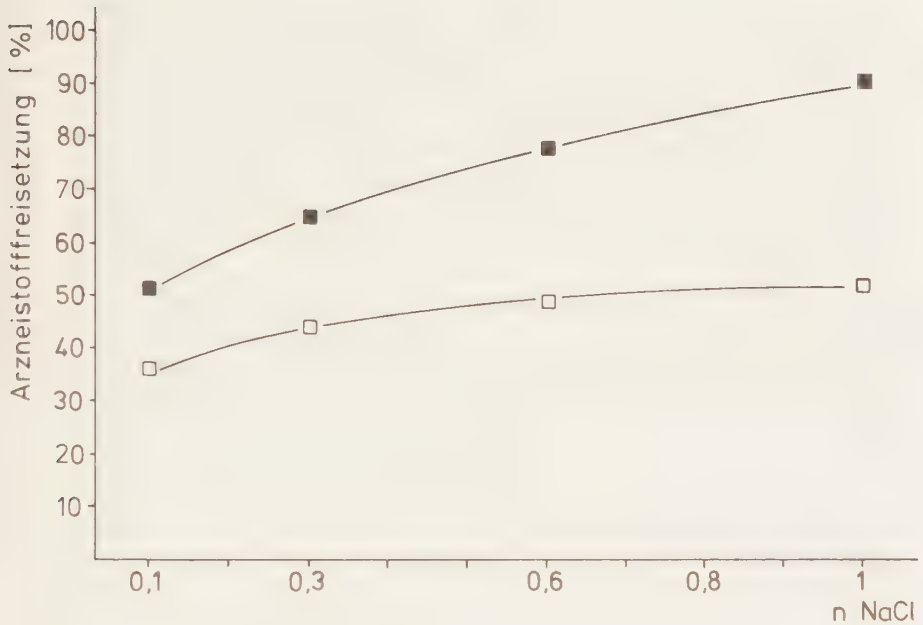


Abb. 12: Freisetzung von Codein aus Na^+ -Bentonitsorbat in Abhängigkeit steigender Elektrolytkonzentration.

0,1 g Sorbat/50 ml; nach 96 Stunden; 20°C ($\pm 0,5^\circ \text{C}$)

—□— NaCl

—■— NaCl + 1 % Polyäthylenglykolläther (Brij 35)

Verfügung stehenden Äquivalentflächen der Silikate bestimmt.

Die Invertseife Cetyltrimethylammoniumbromid vermag das Codein in großem Umfang (80 - 100 %) ^{*)} aus den Schichtzwischenräumen zu ver-

*) Gelegentlich gemessene Austauschwerte $> 100\%$ könnten auf die Abnahme der Bromidkonzentration in der überstehenden Lösung (Bindung von Invertseife unter Mitnahme von Gegenionen und Hydratwasser) zurückzuführen sein (siehe S.61 u.70).

Codeinsorbate	Codeingehalt im Sorbat ($\mu\text{val/g}$)	Freisetzung von Codein in % durch:						Cetrimonium- bromid 0,1 % pH 4,8
		NaCl 1 n pH 5,5	NaCl 0,1 n pH 6,0	Brij 35 1 n NaCl 1 n pH 6,5	NaCl 0,1 n pH 6,2	NaCl 1 n pH 5,6	PÄG 1500 1 % NaCl 0,1 n pH 6,1	
Na ⁺ -Bentonit	574	52	36	91(100)*)	49	90	47	100
K ⁺ -Bentonit	576	46	34	87	43	85	41	100
NH ₄ ⁺ -Bentonit	549	45	27	83	40	83	39	96
Ca ⁺⁺ -Bentonit	566	46	31	84	43	84	41	100

Tab. 9: Freisetzung von Codein aus Sorbaten mit homoionischen Tonen
0,1 g Sorbat/50 ml; nach 96 Stunden; 20°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$)

*) s. S. 40

drängen, da dieses kationische Tensid für den Austausch des Codeins optimale Voraussetzungen mitbringt: Die Tensidkationen zeichnen sich neben dem elektrostatischen Ladungsausgleich vor allem dadurch aus, daß sie unter Schichtaufweitung ($1,5 \text{ \AA}$) ihre Kohlenwasserstoffketten im Schichtzwischenraum parallel anordnen (in Richtung der c-Achse) und intensive hydrophobe Bindungen eingehen (127). Durch diese Wechselwirkungen wird das Austauschgleichgewicht zugunsten der Codeinfreisetzung verschoben. *)

Die in Analogie dazu beobachtete Aufweitung der Schichtabstände (z. B. beim homoionischen Na^+ -Bentonit von $18,4 \text{ \AA}$ auf $20,3 \text{ \AA}$ oder beim Veegum pharm. von $18,3 \text{ \AA}$ auf $19,6 \text{ \AA}$ in wasserhaltigen Sorbaten) weist darauf hin, daß hierbei die Invertseife bestimmend ist (Tab. 10).

*) Reaktionen zwischen Cetyltrimethylammoniumbromid und Codein sind unseren Untersuchungen nach nicht meßbar.

Tonminerale	Schichtabstand in Å nach Desorption mit:			
	Wasser feucht getrocknet		Cetrimoniumbromid feucht getrocknet	
	H a n d e l s p r o d u k t e			
Bentonit A "Geisenheim"	18,0	17,3	19,6	18,6
Na ⁺ -Bentonit "BW 150"	18,2	17,0	19,4	18,4
Veegum pharm.	18,3	17,2	19,6	18,6
Laponit CP	18,6	16,7	19,4	18,4
	H o m o i o n i s c h e T o n e			
Na ⁺ -Bentonit	18,4	17,3	20,3	19,0
K ⁺ -Bentonit	18,1	17,2	19,8	18,6
NH ₄ ⁺ -Bentonit	18,3	17,7	20,0	18,8
Ca ⁺⁺ -Bentonit	18,1	17,7	20,1	19,2

Tab. 10: Schichtabstand von Tonmineralen nach Desorption des Codeins

3. Lösungen physiologischer Substanzen des Magen-Darm-Kanals

Aus den vorliegenden Befunden ergibt sich, daß bei Wahl geeigneter Milieubedingungen eine Freigabe von kationischen Wirkstoffen aus Ton-sorbaten in einem physiologisch interessanten Zeitraum (4 - 8 Stunden) erreicht wird. Von den untersuchten Tonen zeigt dabei Laponit das beste Abgabeverhalten. Voraussetzung für die Austauschreaktionen sind Stoffe bzw. Stoffgemische, die neben einem elektrostatischen Ladungsausgleich die Arzneistoffkationen durch starke Wechselwirkungen mit den Silikat-schichten aus den Schichtzwischenräumen verdrängen können.

In diesem Zusammenhang ist der zeitliche Verlauf der Arzneistoffliberation unter physiologischen Milieubedingungen des Magen-Darm-Traktes interessant.

Zur Simulation physiologischer Milieubedingungen werden als Desorptions-agentien künstlicher Magen- bzw. Darmsaft ^{*)}, Magensaft in Gegenwart von 1 % Mucin ^{**)} bzw. 1 % Albumin ^{***)} sowie eine Aminosäure vom Typ des Arginins ^{*****)} verwendet.

Wie die Polymeren (Polyäthylenglykole, Polyäthylenglykoltensid, Poly-vinylpyrrolidon) und Invertseife (Cetyltrimethylammoniumbromid) sind die genannten Agentien zu intensiven Wechselwirkungen mit Schichtsilika-ten befähigt (159 - 164). Für die Freisetzungsuntersuchungen werden Arzneistoffsorbat^e des homoionischen Na⁺-Bentonit und des Hektorittons Laponit herangezogen.

Die komplizierte Zusammensetzung der verwendeten Desorptionsagentien macht dabei die Einlagerung von radioaktiv markiertem Codein notwendig, um die freigesetzten Arzneistoffmengen quantitativ neben den anderen

*) nach Angaben der USP XVIII

**) Ein Gemisch aus Mucoproteinen und Mucopolysacchariden (NORDMARK ^R)

***)) Albumin aus Rinderblut MERCK-Qualität

*****) L-Arginin-Monohydrochlorid, rechtsdrehend in n-HCl, rein, SCHUCHARDT, München

Stoffen mit ausreichender Genauigkeit erfassen zu können. Zur Untersuchung gelangen Sorbate, die nach Erreichen des Sättigungsorptionsgleichgewichtes in mehreren Desorptionsschritten (neun) mit Wasser von physikalisch adsorbiertem Codein befreit werden. Damit sind vergleichbare Bedingungen gegeben wie bei der Freisetzung des Arzneistoffes mit Hilfe der Polymeren (s. Tab. 8 a/b).

Am stärksten wirkt sich künstlicher Magensaft, der mit Mucin angereichert ist, auf die Arzneistoffliberation aus (Tab. 11). Hierbei wird unter den gewählten Versuchsbedingungen Codein sowohl aus Bentonit als auch aus Laponit in ähnlichem Ausmaß desorbiert wie mit neutralsalzhaltigen Polymeren. Ebenfalls wird das Elutionsvermögen von Magensaft durch Zusatz von 1 % Albumin gefördert. Offensichtlich kommt vor allem dem Mucin für den Austauschprozeß eine ähnliche Bedeutung wie der Invertseife zu. Darmsaft und die Aminosäure Arginin vermögen nur etwa 40 - 50 % des Arzneistoffes freizusetzen, wobei sich Bentonit- und Laponitsorbate ähnlich verhalten. Dagegen unterscheiden sich Bentonit- und Laponitsorbate bei der Desorption mit Magensaft allein. Während dieses Agens aus Laponit 65 % an Codein extrahiert, sind es im Falle des Bentonits nur 35 %. Auch mit mucinhaltigem Magensaft verläuft die Elution aus Laponit rascher: Neben dem Teilchengrößeeffekt ist bei Hektorittonen noch der Einfluß eines fortschreitenden Strukturabbaues im sauren Milieu zu diskutieren. Die besondere Auswirkung des Mucins könnte intensiven Wechselwirkungen mit den Silikatschichten zugeschrieben werden, welche ganz allgemein für Eiweißsubstanzen zutreffen (159 - 164).

Die Arzneistoffliberation aus den Sorbaten von Laponit und von Bentonit in Abhängigkeit von der Zeit ist aus den Abb. 13 und 14 ersichtlich.

Ein erheblicher Anteil des festgebundenen Codeins wird mit Hilfe der verwendeten Agentien bereits während der ersten 10 Minuten verfügbar.

Bis zu einer Zeit von 12 Stunden ist der Kurvenverlauf recht unterschiedlich. Während die Desorption aus Laponit mit Darmsaft und mit der Aminosäure nach 10 Minuten praktisch abgeschlossen ist, bewirkt Magensaft (angereichert mit Mucin bzw. Albumin) weiteren, sehr langsamen Stoffaustausch. Bei Bentoniten ist dieser Vorgang selbst nach 12 Stunden, ja sogar nach 96 Stunden noch nicht beendet.

Codeinsorbate	Codein- gehalt im Sorbat (μ val/g)	Freisetzung von Codein in % durch:				
		Magen- saft pH 1, 2	Magensaft + 1 % Mucin Albumin pH 1, 7 pH 2, 4	Darmsaft pH 7, 5	Arginin HCl 1 % pH 2	
Na ⁺ -Bentonit homoionisch	592	36	73	66	43	51
Laponit CP	657	65	84	--	40	42

Tab. 11: Freisetzung von Codein aus Tonsorbaten in Gegenwart von physiologischen Substanzen des Magen-Darm-Kanals;

0,1 g Sorbat/50 ml; nach 12 Stunden ; 20° C ($\pm$ 0,5° C)

Das experimentell gefundene Freigabeverhalten (Abb. 13 und 14) läßt sich bei keinem der angegebenen Austauschpartner unter Zugrundelegung bekannter Gesetzmäßigkeiten über die Arzneistoffliberation aus Matrixsubstanzen quantitativ beschreiben (165). Hierfür sind wahrscheinlich verschiedene, ineinander übergehende Mechanismen verantwortlich zu machen (166). So könnte eine rasch einsetzende Desorption auf Freigabe des Codeins aus räumlich gut zugänglichen Sorptionsstellen (äußere Basisflächen, Randbezirke der Schichtzwischenräume und amorphe Bestandteile) hinweisen (Abb. 15, a). Dies trifft in besonderem Maße für Laponit zu.

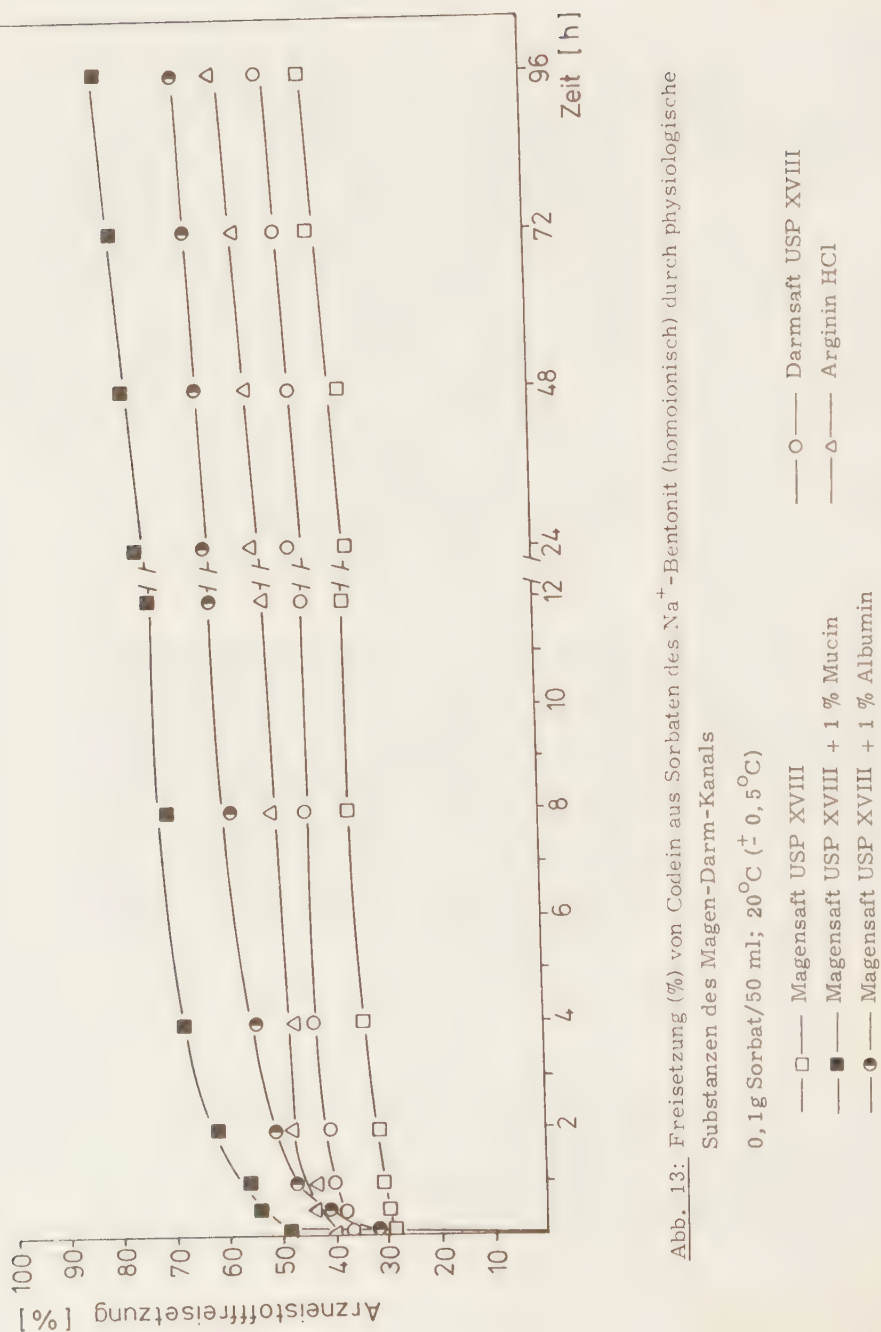


Abb. 13: Freisetzung (%) von Codein aus Sorbaten des Na⁺-Bentonit (homoionisch) durch physiologische Substanzen des Magen-Darm-Kanals



Abb. 14: Freisetzung (%) von Codem aus Sorbaten des Lapoint CP durch physiologische Substanzen des Magen-Darm-Kanals

0,1 g Sorbat/50 ml; 20° C ($\pm 0,5^\circ$ C)

- Magensaft USP XVIII
 —○— Darmsaft USP XVIII
 —△— Magensaft USP XVIII + 1 % Mucin
 —◇— Arginin HCl

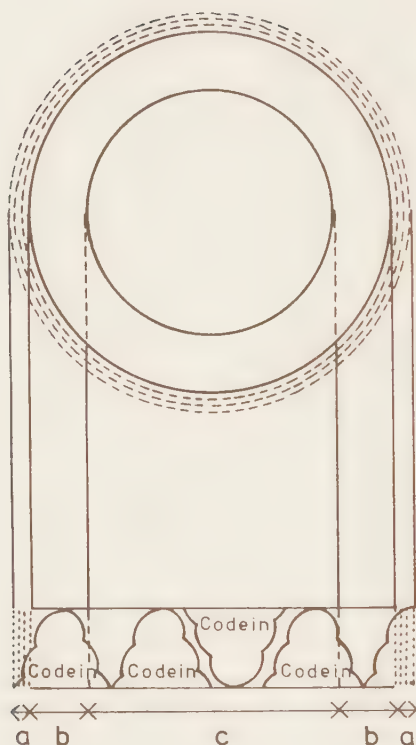


Abb. 15: Modell zur Erläuterung der Austauschvorgänge (vereinfachte Annahme: gleichmäßig große, runde Silikateilchen)

Die Geschwindigkeit der Arzneistoffliberation aus dem inneren Teil der Schichtzwischenräume (Abb. 15,b) verringert sich zunehmend (Abb. 15,c), da die Makromoleküle der Desorptionsflüssigkeit die weitere Freigabe des Codeins behindern (Ar. Weiß 1958). Nach den Vorstellungen von Ar. Weiß steht einer quantitativen Freisetzung des Codeins eine sterische Behinderung durch die eindringenden Eiweißmoleküle entgegen.

Unsere Ergebnisse lassen vermuten, daß noch eine große Zahl von Stoffen und Stoffgemischen - insbesondere Makromoleküle in Gegenwart von Elektrolyten - organische Kationen aus Silikatschichten freisetzen können. So

fördern unseren Untersuchungen nach beispielsweise auch elektrolythaltige Polyvinylalkohol-Lösungen die Desorption des Codeins aus Tonsorbaten in ähnlicher Weise wie Polyäthylenglykol bzw. Polyäthylenglykoltensid in Gegenwart von NaCl.

IV. Schlußfolgerungen zum Gebrauchswert von Schichtsilikaten für die Arzneiformung

1. Verhalten verschiedenartiger Tone nach Reaktion mit Arzneistoffen

a) Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von Wirkstoffen

Aus den dargelegten Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß die verschiedenartigen Tone sich gegenüber der Modells substanz Codein sehr ähnlich verhalten. Die untersuchten Tone reagieren praktisch in gleicher Weise mit der Modells substanz: In den pharmazeutisch üblichen Konzentrationsverhältnissen - geringe Arzneistoffkonzentration, große Hilfsstoffkonzentration - wird der Arzneistoff vollkommen gebunden.

Auch die Frage, ob Quelltone auf Grund ihres Bindungsvermögens zur Depotbildung herangezogen werden können, wurde bei der Modells substanz Codein aufgeklärt. Wenn auch eine Desorption allein mit Wasser praktisch nicht möglich ist, so wird der Arzneistoff aber sowohl durch Elektrolyte und pharmazeutische Hilfsstoffe als auch durch Magen- und Darmsaft in größerem Ausmaß (bis zu 100 %) aus dem Schichtgitter verdrängt. Die Liberationsgeschwindigkeit ist dabei anfangs so groß (innerhalb der ersten 10 Minuten ≥ 50 %), daß eine echte Verzögerung (169) der Arzneiwirk samkeit nicht auftreten kann und die untersuchten Tone daher für eine Entwicklung von Depotpräparaten nicht in Frage kommen. Vielmehr haben sie beispielsweise als Sprengmittel in Tabletten, ähnlich wie Stärke, praktisch keinen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Arzneistoffliberation. Dies trifft in besonderem Maße für Laponit zu.

Die bei Codein mit den Quelltonen erarbeiteten Gesetzmäßigkeiten der Sorption und Desorption lassen sich auf eine größere Anzahl Arzneisubstanzen übertragen. So ist damit zu rechnen, daß Arzneistoffe aus der Gruppe der Antibiotika (Tetracyclin, Terramycin, Neomycin) und Chemotherapeutika (Sulfonamide) sowie Arzneistoffe vom Typ der Phenylalkylamine (Ephedrin, Amphetamin) oder Purine (Coffein, Theophyllin) vom Typ der Diazepinderivate (Diazepam) in die Quelltone in ähnlicher Weise eingelagert und desorbiert werden.

b) Rheologisches Verhalten von Suspensionen

Rheologische Untersuchungen von Tonsuspensionen mit der Modellschubstanz Codein weisen darauf hin, daß die Reaktion zwischen kationischem Arzneistoff ($> 0,03\%$) und silikatischem Hilfsstoff (5%) im allgemeinen zum Zusammenbruch des Gelgerüsts und zur Erniedrigung der Quasiviskosität führt (Abb. 16). Das geflockte Sediment ist aber leicht aufschüttelbar und könnte trotz der technologischen "Unverträglichkeitsreaktion" den Anforderungen an Suspensionen entsprechen. Allerdings tritt ein Zusammenbruch des Gelgerüsts nicht auf, wenn bei einer 5% igen Tonsuspension die Arzneistoffkonzentration gering ist ($< 0,8\text{ mmol/l} \hat{=} 0,03\%$). Hierbei ergibt sich für die Modellschubstanz oder ähnliche Arzneistoffe, daß die Wechselwirkung zur Verfestigung des Gelgerüsts, d. h. zur Stabilisierung der Zubereitung beitragen kann (Abb. 16), wobei allerdings das thixotrope Verhalten im Vergleich zur reinen Tondispersion weniger ausgeprägt ist (Abb. 22, B).

Die Viskositätssteigerung bei geringer Arzneistoffkonzentration deutet auf eine Zunahme von Haftpunkten zwischen den Silikatplättchen hin, welche auf die Wechselwirkung der negativ geladenen Silikatschichten mit den Codeinkationen zurückzuführen ist. Bei höherer Arzneistoffkonzentration kommt es zur Einlagerung der organischen Kationen in den Schichtzwischenraum (s. S. 22 und Tab. 5) und damit zur Herabsetzung der Quellfähigkeit und zur Ausflockung.

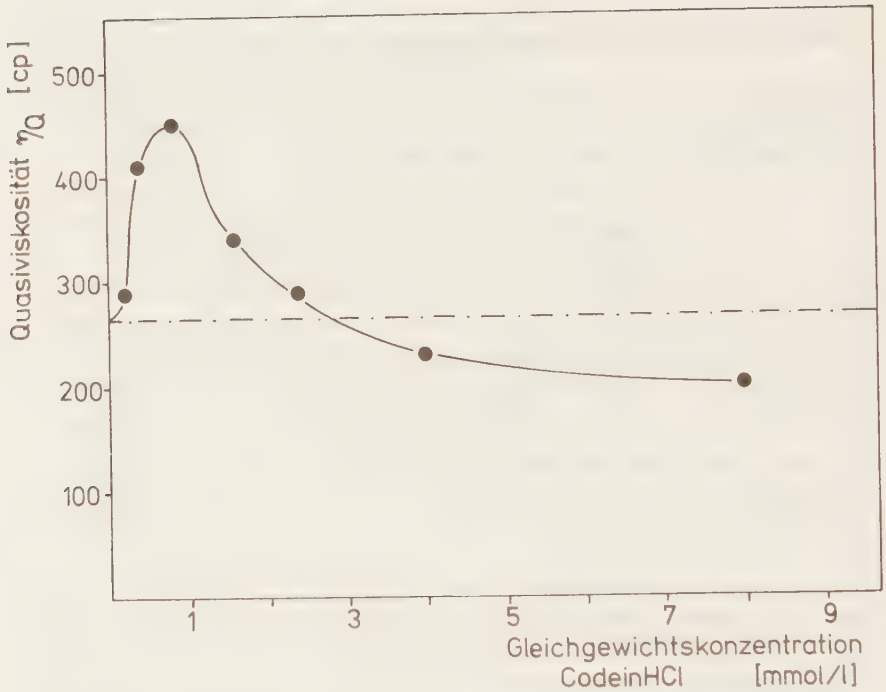


Abb. 16: Quasiviskosität von Na^+ -Bentonit BW 150-Suspensionen (5 %) in Abhängigkeit von der Gleichgewichtskonzentration an Codein HCl.

Schergefälle $D = 45,0 \text{ (sec}^{-1}\text{)}$; pH 6,0; $20^\circ \text{C} (\pm 0,2^\circ \text{C})$

- Quasiviskositätskurve
- — — Quasiviskosität einer 5 %igen wäßrigen Na^+ -Bentonit BW 150 Suspension

2. Einfluß von pharmazeutischen Hilfsstoffen in silikathaltigen Arzneizubereitungen

a) Makromolekulare Hilfsstoffe

In Suspensionen, Kataplasmen und Hydrogelsalben können neben Quelltonen auch noch Puffersubstanzen sowie makromolekulare Hilfsstoffe etwa als Emulgatoren Verwendung finden. Das Ausmaß der lateralen Wechselwirkungen kann ebenfalls vorausgesagt werden:

Makromolekulare Hilfsstoffe - insbesondere in Anwesenheit von Natriumionen - verhindern die Sorption und begünstigen die Verfügbarkeit der Arzneistoffe vom Typ des Codeins (Abb. 17). So genügt in einer neutralsalzhaltigen Silikatsuspension 1 % an Polyäthylenglykolderivat, um eine Bindung des Codeins in therapeutisch üblichen Dosen ($\leq 0,2$ %) zu verhindern. Dies gilt vor allem dann, wenn das Verhältnis Arzneistoff - austauschfähiger Hilfsstoff etwa 1 : 100 beträgt. Mit Erhöhung der Arzneistoffkonzentration tritt der Konkurrenzeffekt des gelösten, austauschfähigen Hilfsstoffes immer mehr zurück (Abb. 17).

Es ist anzunehmen, daß Makromoleküle wie Polyäthylenglykole, Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylalkohol, die in silikatischen Suspensionen, Hydrogelen und Lotionen ebenfalls häufig eingesetzt werden, eine Arzneistoffbindung an Tone in ähnlicher Weise verhindern können (Tab. 8 a und 8 b). Hierbei sind allerdings Wirkstoff-Hilfsstoff-Reaktionen in Betracht zu ziehen: Auftretende spezifische Komplikationen wären im einzelnen Fall aufzuklären.

b) Konservierungsmittel

Zubereitungen, bei denen sich das Wasser in der äußeren Phase befindet (Suspensionen, Hydrogele), sind gegenüber einer bakteriellen Kontamination besonders anfällig. Solche Zubereitungen werden daher - besonders dann, wenn sie längeren Lagerungszeiten ausgesetzt sind - mit Konservierungsmitteln versetzt.

Dabei wäre es ein Kunstfehler, mit Invertseifen zu konservieren. Diese begünstigen zwar in hohem Maße die Freisetzung des Arzneistoffes vom Typ

des Codeins (Abb. 17), werden dabei aber selbst im Schichtgitter fixiert, wobei der konservierende Effekt verloren geht.

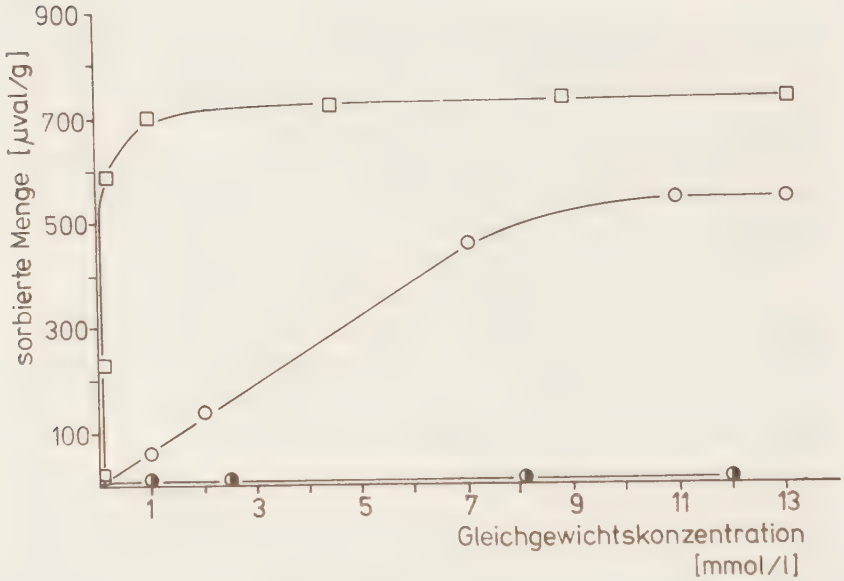


Abb. 17: Bindungsvermögen von Codein HCl an Na⁺-Bentonit (homoionisch) in Gegenwart von Hilfsstoffen.

pH 6,0; 20° C (± 0,5° C)

— □ — Codein HCl

— ○ — Codein HCl + 1 % Polyäthylenglykol-(1200)-Lauryl-äther (Brij 35) + 1 n NaCl

— ● — Codein HCl + 0,1 % Cetyltrimethylammoniumbromid

C. Experimenteller Teil

I. Präparation und Charakterisierung der verwendeten Tonminerale

Quelltone unterschiedlicher Struktur:

a) Herstellung von homoionisch beladenem Bentonit

Von beschriebenen Verfahren (123 - 125) wird die von Ar. Weiß empfohlene Methode herangezogen. Da unser Ausgangstonmineral (Bentonit A "Geisenheim" der Fa. ERBSLÖH^{*)}, Kaolinwerk Geisenheim) schon grob nach Kornfraktionen getrennt war und ein Minimum an Quarz- und Glimmerverunreinigungen enthielt (reiner Montmorillonitanteil 85 %), erübrigt sich die Abtrennung von erwähnten Verunreinigungen.

Herstellung des einheitlich mit Na^+ - bzw. K^+ - bzw. NH_4^+ -Ionen belegten Bentonits durch Kationenaustausch:

Zunächst werden zu ca. 400,0 Bentonit A "Geisenheim" je nach gewünschtem Belegungsgrad 1 Liter einer 1 n Me^+Cl -Lösung gegeben und 24 Std. unter mehrmaligem Umrühren stehen gelassen. Dieser Vorgang wurde noch einmal wiederholt. Nach 2 Tagen wird 3mal über eine Filternutsche mit destilliertem Wasser gewaschen. Der gewaschene Ton erfährt anschließend 9mal eine jeweils 12stündige digerierende Behandlung mit 2 n Me^+Cl -Lösung. Zur vollständigen Entfernung von Ca^{++} - und Mg^{++} -Ionen werden den letzten 4 Behandlungen mit 2 n Me^+Cl -Lösung jeweils 50 - 100 ml 0,1 m Titriplex III Lösung (MERCK) zugegeben.

Herstellung des einheitlich mit Ca^{++} -Ionen belegten Bentonits durch Kationenaustausch:

Zu ca. 500,0 Bentonit A "Geisenheim" gibt man 1 Liter einer 1 n CaCl_2 -Lösung, läßt unter mehrmaligem Umrühren 24 Std. stehen und gießt ab. Nach viermaliger Wiederholung dieses Vorganges wäscht man den Ansatz dreimal mit destilliertem Wasser. Dann erfolgt Umsetzung mit einer

*) Wir danken der Fa. ERBSLÖH für die freundliche Überlassung des Bentonit A "Geisenheim".

1 n CaCl_2 -Lösung (5 Tage bei täglicher Erneuerung der Austauschlösung), anschließend viermaliges Waschen mit destilliertem Wasser.

Die so aufbereiteten Tone werden 8 Tage lang dialysiert. (Dialysierschlauch $\varnothing$ 42 mm, KALLE AG Wiesbaden-Biebrich.)^{*)} Hierbei ist darauf zu achten, daß die Cl-Konzentration nicht unter ca. 1 mmol/l absinkt (173). Der durch Filternutsche abgesaugte Ton wird in feuchtem, breiigem Zustand gefriergetrocknet^{**)} und im Exsiccator unter Vakuum über P_4O_{10} aufbewahrt.

b) Bestimmung der Schichtladung

Zur Bestimmung der Schichtladung und der Ladungsverteilung in glimmerartigen Schichtsilikaten wird eine von G. LAGALY und Ar. WEISS vorgeschlagene Methode herangezogen (151, 88). Sie beruht auf dem Kationenaustausch der natürlich gebundenen, kleinen anorganischen Zwischenschichtkationen gegen n-Alkylammoniumionen und erfordert lediglich einfache röntgenographische Schichtabstandsmessungen.

Die Zusammenhänge zwischen der Schichtladung und der Anordnung der Alkylammoniumionen lassen sich darstellen, wenn man den Begriff der Äquivalentfläche "Ae" verwendet (s. S. 17). Sie brechnet sich aus den Dimensionen a_0 und b_0 (Länge der a- bzw. b-Achse) der Elementarzelle und der Kationendichte ξ (151). Die ermittelten Werte sind in Tabelle 12 dargestellt.

*) Die Methode der Elektrodialyse wäre hier bedenklich, weil durch sie Ionen aus dem Kristallgitter herausgelöst werden können, wodurch die ursprünglichen Eigenschaften des Tones in irreversibler Weise geändert werden (126).

**) Gefriertrockenanlage Modell L 2 der Fa. WKF, Gesellschaft für Elektrophysikalischen Gerätebau, Bensheim/Bergstraße.

Tonminerale	Schichtladung (x + y)	Äquivalentfläche ($\text{\AA}^2$) (Ae)
Handelsprodukte		
Bentonit A "Geisenheim"	0,33	75
Na ⁺ -Bentonit BW 150	0,32	82
Veegum pharm.	0,29	91
Laponit CP	0,22	97
Homoionische Tone		
Na ⁺ -Bentonit K ⁺ -Bentonit NH ₄ ⁺ -Bentonit Ca ⁺⁺ -Bentonit	0,32	75

Tab. 12: Schichtladung und Äquivalentfläche der in die Untersuchungen einbezogenen Tonminerale

c) Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Methode:

Die Pulveroberfläche der gefriergetrockneten Proben *) wird durch N_2 -Adsorption mit Einpunkt-Messung nach HAUL und DÜMBGEN (181, 182) ermittelt. Zur Vorbehandlung werden die Tonpräparate bei $50^\circ C$ 24 Std. abwechselnd N_2 -Begasung und einem Vakuum von 20 Torr im Ausheizthermostaten ausgesetzt, um Fremdgasmoleküle zu entfernen.

Meßgerät:

AREA-METER, Firma STRÖHLEIN, Düsseldorf

Auswertung durch STRÖHLEIN NOMOGRAMME:

Voraussetzung für die vereinfachte Oberflächenberechnung mit Hilfe der STRÖHLEIN NOMOGRAMME sind kleine Probevolumen im Meßglas. Die in Tab. 2 (S.11) zusammengestellten Meßergebnisse stellen Mittelwerte aus je 2 Meßpunkten dar.

d) Wasseraufnahmevermögen nach BAUMANN-ENSLIN (116)

Nach Füllung der Apparatur mit der Prüfflüssigkeit erfolgt das Aufbringen von 0,1 g Ton auf die Sinterplatte jeweils in gleicher Weise. In den gewünschten Zeitabständen werden die Aufsaugwerte abgelesen. Dreimalige Wiederholung des Versuches ergibt reproduzierbare Werte.

e) Bestimmung der Kationenaustauschkapazität

Von den beschriebenen Verfahren (98, 100, 101) wurde die Methode nach HOFMANN und GIESE (99) herangezogen. Hierbei können zwei Austausch-

*) Vorfrierzeit: 4 Std.; Heiztemperatur: $25^\circ C$; Trockenzeit: 20 Std.; Aufbewahrung im Exsiccator über P_4O_{10} (schon kleine Mengen von Restwasser üben einen deutlichen Einfluß auf die Zugänglichkeit innerer Oberflächen der Montmorillonittone für die Adsorption von Stickstoff aus (174)).

werte bestimmt werden: Der T-Wert gibt die Gesamtmenge aller austauschfähig gebundenen Kationen an, einschließlich H^+ - und Al^{+++} -Ionen. Maßgebend ist der S-Wert, welcher die Menge der basenbildenden Kationen, besonders Calcium, Magnesium, Kalium und Natrium, angegeben in mval/100,0 Ton bzw. $\mu\text{val/g}$ Ton bezeichnet.

Zur Bestimmung des S-Wertes werden je 25,0 g der verwendeten Tonminerale in 200 ml 1 n Ammoniumchloridlösung eingerührt, die damit etwa das Zehnfache der erwarteten Austauschkapazität an NH_4^+ -Ionen enthält. Die Proben werden 24 Stunden lang maschinell geschüttelt und während 6 Tagen Gehzeit weiterununterbrochen umgeschüttelt. Der Gehalt der Austauschlösung an NH_4^+ -Ionen vor und nach dem Austausch wird nach der Formolmethode bestimmt (131).

Bei der Ermittlung der Austauschkapazitätswerte durch NH_4^+ -Eintausch ist die Anionenkonzentration zu berücksichtigen (94, 99). Die zur Bestimmung eingesetzten trockenen Tone haben nämlich die Eigenschaft zur Quellung reines H_2O in den Schichtzwischenraum aufzunehmen, das sie der überstehenden Austauschlösung entziehen. Dadurch steigt die Ionenkonzentration in der überstehenden Lösung (siehe S. 41 u. 70).

Die Berechnung des "Hydratwasseranteiles" erfolgt über argentometrische Chloridbestimmung (131) der Austauschergelösung. Nach dem Kationenaustausch ist der Chloridionengehalt höher als vorher. Der damit verbundene Bestimmungsfehler bei der Ermittlung der Kationenaustauschkapazität wird durch einen Korrekturfaktor, mit dem der gemessene NH_4^+ -Wert nach dem Austausch multipliziert wird, rechnerisch eliminiert.

Auch der Feuchtigkeitsgehalt der verwendeten Tone ist zu berücksichtigen. Ein Trocknen vor dem Austausch empfiehlt sich nicht (134, 135), da mögliche Veränderungen im Kristallgitter der Tone Einfluß auf die Austauschkapazität hat.

Die in Tab. 13 verzeichneten Bestimmungsergebnisse sind Durchschnittswerte aus mindestens 3 Untersuchungen.

Tonminerale	Feuchtigkeitsgehalt in %	Korrekturfaktor	NH ₄ ⁺ -Angebot μval/g	NH ₄ ⁺ -Rest I μval/g	NH ₄ ⁺ -Rest II μval/g	Austausch I μval/g	Austausch II μval/g
Handelsprodukte							
Bentonit A "Geisenheim"	0,988	9,3	8000	7296	7208	792	866
Na ⁺ -Bentonit "BW 150"	0,983	5,3	8000	7281	7157	843	888
Veegum pharm.	0,986	6,6	8000	7264	7162	838	893
Laponit CP	0,992	8,2	8000	7360	7301	699	756
Homoionische Tone							
Na ⁺ -Bentonit	0,982	4,0	8000	7279	7148	852	886
K ⁺ -Bentonit	0,986	5,2	8000	7294	7192	808	850
NH ₄ ⁺ -Bentonit	0,988	9,3	8000	7296	7208	792	866
Ca ⁺⁺ -Bentonit	0,984	5,3	8000	7282	7166	834	878

Tab. 13: Kationenaustauschkapazitätswerte der verwendeten Quelltone

- NH_4^+ -Rest I: nach Austausch ohne Berücksichtigung des "Hydratwassers"
 NH_4^+ -Rest II: nach Austausch mit Berücksichtigung des "Hydratwassers"
 Austausch I: berechnet auf natürlichen Ton
 Austausch II: berechnet auf getrockneten Ton

II. Bestimmung der Sorption und Desorption von Codein

1. Herstellung der Sorptionsisothermen

a) Stammlösung und Sorbentien

Lösungen:

Codein HCl · 2 H ₂ O	MG. 371.86	} p.A. Qualität E. MERCK, Darmstadt
Codein Base	MG. 317.39	

Konzentrationen der Stammlösungen: $2 \cdot 10^{-2}$ mol/l und $4 \cdot 10^{-2}$ mol/l

Lösungsmittel:

Frisch destilliertes Wasser

Sorbentien:

Ausgehend von lufttrockenem Ton wird jeweils eine 5 %ige bzw. bei Laponit CP eine 2 %ige Tonsuspension hergestellt.

Rührwerk und Dispergierzeit: Ultra-Turrax (Firma JANKE & KUNKEL, Staufen/Breisgau), 4 Min bei 10 000 UPM. Anschließend 7 Tage unter wiederholtem Umschütteln der Quellung überlassen.

b) Herstellung der Ansätze

Ansatzgefäße:

Austarierte Zentrifugenbecher aus Polycarbonat mit luftdicht schließenden Kappen (Spinco der Firma BECKMAN INSTRUMENTS, München).

Durchführung:

10 g (25 g bei Laponit) einer bereits ausgequollenen 5 %igen (2 %igen bei Laponit) Tonsuspension werden mit 0,1 n bzw. 1 n HCl auf pH 6^{*)} einge-

*) Ein Ansäuern der Tonsuspensionen < pH 6 vermindert die Austauschfähigkeit der Tone durch Bildung von H-Ton in zunehmendem Maße.

stellt (Glaselektrode ^{*)} , mit Codeinstammlösung und destilliertem Wasser ad 50 ml ergänzt.

Gleichgewichtseinstellung:

Ansätze werden 96 Std. bei 20° C ($\pm 0,5^\circ$ C) geschüttelt (Schüttelfrequenz 150 UPM). Eine Zeitdauer von 96 Std. erweist sich im allgemeinen für alle Versuchsansätze als ausreichend (siehe dazu S. 17).

Abtrennen der Sorbate:

In der Ultrazentrifuge Spinco L mit Rotor 21 (Firma BECKMAN INSTRUMENTS, München), 17 000 UPM (mittlerer g-Wert von 30 000 m sec^{-2}) 45 Min lang. Im niederen Arzneistoffkonzentrationsbereich der Sorptionsisothermen (etwa $< 3 \cdot 10^{-3}$ mol/l) ist Abtrennen mit Zeitdauer von mindestens 90 Minuten bzw. zweimaliges Zentrifugieren notwendig, um klare Zentrifugate für die UV-photometrische Bestimmung zu erhalten.

c) Ansätze unter Berücksichtigung spezieller Gesichtspunkte (Koadsorption)

Ansatz mit Cetyltrimethylammoniumbromid:

Zu 2,0 g einer bereits ausgequollenen, auf pH 6 eingestellten Silikatsuspension (z. B. Na^+ -Bentonit homoionisch bzw. Veegum pharm.) wird die Stammlösung von Codeinhydrochlorid ($2 \cdot 10^{-2}$ mol/l) mit 5 ml einer wäßrigen 1 % Cetyltrimethylammoniumbromidlösung versetzt und mit destilliertem Wasser ad 50 ml ergänzt.

Ansatz mit Polyäthylenglykoltensid Brij 35 und NaCl:

Zu 2,0 g einer bereits ausgequollenen, auf pH 6 eingestellten Silikatsuspension (z. B. Na^+ -Bentonit homoionisch bzw. Veegum pharm.) wird die Stammlösung von Codeinhydrochlorid ($2 \cdot 10^{-2}$ mol/l) mit Brij 35 ^R und NaCl versetzt, so daß in 50 ml Ansatz jeweils 1 % an Tensid bzw. 1 n NaCl enthalten sind.

^{*)} pH-Meter E 300 B der Firma METROHM AG, Herisau; mit Glaselektrode METROHM EA 121.

d) Berechnung und graphische Darstellung der Isothermen

Aus der überstehenden klaren Lösung des Zentrifugates wird die Gleichgewichtskonzentration des Arzneistoffes ermittelt (s. S. 75 und 76) und die sorbierte Menge aus der Differenz zur Ausgangskonzentration berechnet.

Der Verlauf der Isothermen läßt sich weder nach der FREUNDLICH- noch nach der LANGMUIR-Beziehung eindeutig beschreiben.

Die abzentrifugierten Rückstände der Ton-Codein-Sorbate werden zur röntgenographischen Ermittlung der Schichtabstände herangezogen.

2. Desorptionsverhalten der Codeinsorbate

a) Elution mit Wasser in 9 Schritten

Überführung des equilibrierten mit Codein gesättigten Ansatzes in austarierte Polycarbonatbecher. Abtrennen des Sorbats durch Zentrifugieren. Bestimmung des nicht gebundenen Anteils im Ansatz.

Zum 1. Elutionsschritt: Abgießen eines genau gewogenen Anteils der überstehenden Lösung und Ergänzen mit derselben Menge an Waschflüssigkeit; Dispergieren des Rückstandes in der Waschflüssigkeit mit Glasstab und erneutes Schütteln (12 Std.; $20^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; Schüttelfrequenz 150 UPM); Bestimmung des Alkaloidgehaltes ^(*) in der überstehenden Lösung (UV-Photometer, Szintillationsmessung, dreifache Bestimmungen).

Diese Vornahme wird bis zur Erschöpfung (9mal) ^{**)} wiederholt.

Der abzentrifugierte Rückstand wird zur röntgenographischen Ermittlung der Schichtabstände (s. S. 77) und zur Ermittlung des Alkaloidgehaltes über C-H-N Analyse (s. S. 73) herangezogen.

*) Zur Berechnung der absolut desorbierten Menge ist die Alkaloidkonzentration der dem Sedimentkuchen anhaftenden Restflüssigkeit (gewichtsanalytisch bestimmt) zu berücksichtigen.

**) Die Alkaloidmenge der Gesamtwaschflüssigkeit entspricht der Summe der in 9 Schritten ermittelten Mengen.

b) Elution mit verschiedenen Agentien

Desorptionsagentien:

Wäßrige Lösungen von:

Polyäthylenglykol 300 und 1500 **)	1 % pH 6,3
Polyvinylalkohol, MOWIOL ^R N 70 - 98 ***)	1 % pH 6,3
Polyvinylpyrrolidon K 30 ****)	1 % pH 5,1
Polyoxyäthylen(1200)lauryläther (Brij 35 ^R) *****)	1 % pH 4,5
Cetyltrimethylammoniumbromid *)	0,1 % pH 5,4
Natriumchlorid *)	0,1 n bzw. 1 n pH 5,7
Magensaft n. USP XVIII	pH 1,6
Darmsaft n. USP XVIII	pH 7,5
Magensaft n. USP XVIII	pH 1,7
+ 1 % MUCIN *****)	
Magensaft n. USP XVIII	pH 2,4
+ 1 % Albumin (aus Rinderblut) *)	
L-Arginin-Monohydrochlorid	pH 2,0
rechtsdrehend in n-HCl, rein *****)	

Den abzentrifugierten Rückstand des wäßrig eluierten Tonsorbates gefriertrocknen; 0,10 g dieses Lyophilisats in jeweils 50 ml der oben genannten Agentien suspendieren und bei 20⁰ C (+ 0,5⁰ C) schütteln (s. S. 64).

Die Schüttelzeiten betragen im allgemeinen 12 Std. bzw. 96 Std.; bei Versuchen zur Kinetik von 10 Minuten bis 96 Std. (Tab. 14 und 15).

Abtrennen der Sorbate, wie Seite 64 beschrieben, bei den Versuchen zur

-
- *) E. MERCK, Darmstadt, p.A. Qualität
 **) Farbwerke HOECHST AG, Frankfurt/M.
 ***) BAYER AG, Leverkusen
 ****) ATLAS-CHEMIE GmbH, Essen
 *****) Fa. SCHUCHARDT, München
 *****) NORDMARK WERKE Hamburg

Kinetik durch Membranfiltration (Rekordspritze INALTERA SUPRA LUER LOK mit SARTORIUS Filtrationsvorsatz 13 mm $\varnothing$ SM 162 22, MILLIPORE Membranfilter HAWP 0,45 μ WHITE PLAIN).

c) Berechnung der desorbierten Arzneistoffmenge

Nach Ermittlung der Arzneistoffkonzentration (UV-Photometer s. S. 75 , Szintillation s. S. 75) in aliquot entnommenem Anteil zur Zeit t_n wird die in 50 ml enthaltene absolute Menge an freigesetztem Codein berechnet.

Ausgehend von der Gesamtmenge an Arzneistoff im eingesetzten Codein-Tonsorbat ^{*)} werden die Freisetzungswerte in % ausgedrückt. Die Isothermen (Abb. 13 und 14) werden auf Grund der in Tabelle 14 und 15 aufgeführten Werte erstellt.

Die gefundenen Ergebnisse sind Mittelwerte aus mindestens 3 Messungen.

*) Bei der Berechnung des Codeingehalts in Tonsorbaten ist zu berücksichtigen, daß pro Mol Codein 2 Mol Kristallwasser stöchiometrisch miteingelagert werden (getrocknet im Hochvakuum: 6 Std., 110° C, 10⁻³ Torr). Deshalb ist der quantitativen Berechnung des Codeingehaltes im Sorbat ein Molekulargewicht von 336 (Codein + 2 Mol Kristallwasser) zugrunde zu legen.

Eine Codeinbelegung von z. B. 410 μ val in Tab. 7 (Na⁺-Bentonit BW 150 nach Elution mit Wasser) entspricht 0,138 g Codein + 2 H₂O. Für die Menge an Sorbat ergibt sich also:

$$\begin{array}{r} 1,0 \text{ g Na}^+\text{-Bentonit BW 150} \\ + 0,138 \text{ g Codein (+ 2 H}_2\text{O)} \\ \hline 1,138 \text{ g Codeinsorbat} \end{array}$$

=====

Die Ausgangsmengen für die Ansätze der Freigabeuntersuchungen beziehen sich auf den Gehalt an Codein pro g Codeinsorbat. Aus der Umrechnung folgt daher, daß in 1,0 g Codeinsorbat 360 μ val Codein enthalten sind.

$$\begin{array}{r} 1,138 \text{ g} \hat{=} 410 \text{ } \mu\text{val} \\ 1,0 \text{ g} \hat{=} 360 \text{ } \mu\text{val} \end{array}$$

t Std.	Magensaft USP XVIII	Magensaft USP XVIII + 1 % Albumin	Magensaft USP XVIII + 1 % Mucin	Darmsaft USP XVIII	L-Arginin HCl 1 %
0,166	29	28	49	37	40
0,5	30	38	54	38	44
1	31	42	56	40	43
2	31	45	62	40	48
4	34	48	68	43	46
8	36	52	70	44	50
12	36	54	73	43	51
24	35	58	75	46	53
48	36	59	77	45	53
72	41	62	78	47	55
96	42	63	80	50	59

Tab. 14: Freisetzung (%) von Codein aus Na⁺-Bentonit-Codein-Sorbat mit physiologischen Substanzen in Abhängigkeit von der Zeit

Arzneistoffkonzentration im Tonsorbat: 592 µval/g; 0,1 g Sorbat/50 ml;
20° C (± 0,5° C)

t Std.	Magensaft USP XVIII	Magensaft USP XVIII + 1 % Mucin	Darmsaft USP XVIII	L-Arginin HCl 1 %
0,166	48	65	49	29
0,5	52	69	47	42
1	53	68	46	41
2	56	72	45	42
4	59	74	40	42
8	63	78	40	41
12	65	84	40	42
24	67	88	40	41
48	69	89	39	41
72	73	94	41	42
96	75	96	42	41

Tab. 15: Freisetzung (%) von Codein aus Laponit-Codein-Sorbat mit physiologischen Substanzen in Abhängigkeit von der Zeit

Arzneistoffkonzentration, im Torsorbat: 657 µval/g; 0,1 g Sorbat/50 ml;
20° C (± 0,5° C)

b) Spezielle Gesichtspunkte zur Auswertung der Desorptionsergebnisse

Wechselwirkungen zwischen Desorptionsagentien und Codein:

Durch Verfolgung des Codein-Absorptionsspektrums im UV-Bereich kann im allgemeinen bestätigt werden, daß Wechselwirkungen zwischen Desorptionsagentien und Codein auszuschließen sind.

Nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von PVP wird das Absorptionsspektrum des Codein bathochrom verschoben (Abb. 18). Dieses Phänomen weist auf eine Komplexbildung zwischen PVP und Codein hin, welche auf Zusammenwirken verschiedenartiger Bindekräfte (hydrophobe Bindungen, H-Brückenbildung, Ionen-Dipol sowie Dipol-Dipol-Reaktionen) zurückzuführen ist (175 - 180). Die in Tab. 8 a (S.36) aufgeführten Werte entsprechen dem freigesetzten Codein-PVP-Komplex. Unter dem Einfluß steigender Mengen NaCl (0,1 n - 1 n) werden die aufgezeigten Wechselwirkungen zwischen PVP und Codein nicht mehr beobachtet.

Ursache und Auswirkung vermehrter Bindung von Hydratwasser bei der Austauschreaktion:

Die Elution von Codeinsorbat mit Invertseifenlösung ^{*)} führt gelegentlich zu Austauschwerten > 100 %. Dieses Phänomen ist durch vermehrte Bindung von Hydratwasser an das Sorbat verursacht. Dadurch kommt es zur Konzentrierung des Codeins in der überstehenden Flüssigkeit. Die Hydratwasseranlagerung ist bedingt durch die Sorption von Cetyltrimethylammoniumbromid unter Mitnahme der Bromidionen, wie aus der konduktometrischen Bestimmung der Bromidionenkonzentration in der überstehenden Lösung hervorgeht. ^{**)} Die in Tab. 16 erhaltenen Werte weisen auf starke Abnahme der Gegenionen hin.

*) Cetyltrimethylammoniumbromid wurde in zweifacher Menge der Kationenaustauschkapazität des jeweils verwendeten Tones zur Desorption angeboten.

**) Leitfähigkeitsmeßgerät L 21/ACP mit Elektrode L 201/21 (Fa. PUSL, München); Magnetrührer;
Titrant: 0,01 n Silberacetatlösung (97)
Auswertung: graphisch (auf Millimeterpapier)
Kationische Tenside stören die Bestimmung nicht.

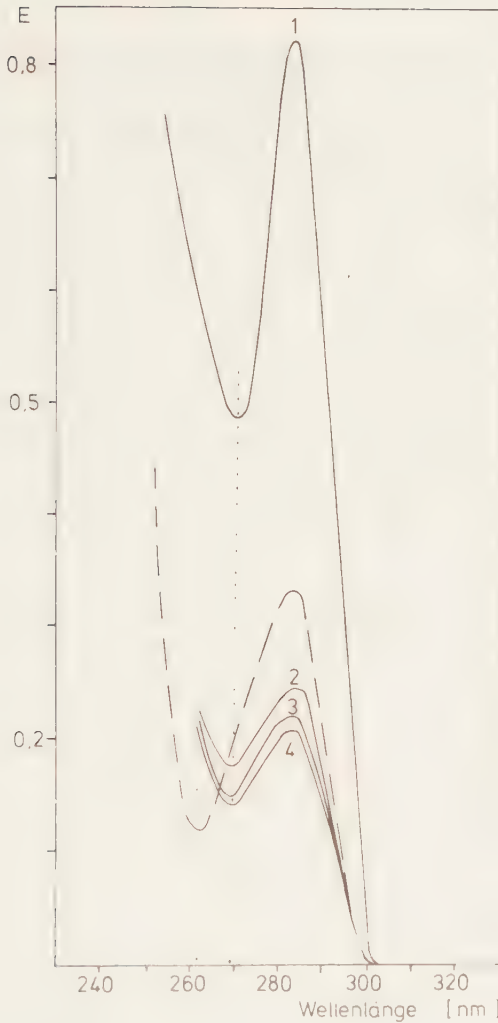


Abb. 18: UV-Absorptionsspektren von Codein in Abhängigkeit von einem Zusatz an Polyvinylpyrrolidon (Schichtdicke 0,1 cm)

Arzneistoffkonzentration:

- | | | |
|---|----------------------------|--------|
| (1) 0,51 mmol/l (Laponit) | } + 1% Polyvinylpyrrolidon | } pH 7 |
| (2) 0,14 mmol/l (Na ⁺ -Bentonit BW 150) | | |
| (3) 0,13 mmol/l (Bentonit A "Geisenheim") | | |
| (4) 0,11 mmol/l (Veegum pharm.) | | |
| — — — ohne Polyvinylpyrrolidon. Arzneistoffkonzentration 0,2 mmol/l | | |

Tonminerale	Br ⁻ -Ionen-Konzentration (mval/l)		Abnahme der Konzentration in %
	vor Desorption	nach Desorption	
Bentonit A "Geisenheim"	3,46	2,09	40
Na ⁺ -Bentonit "BW 150"	3,54	2,64	25
Veegum pharm.	3,57	1,62	55
Laponit CP	3,02	1,86	38

Tab. 16: Ermittlung der Gegenionen in der Austauscherlösung
Cetyltrimethylammoniumbromid vor und nach Desorption von
Codein.

III. Verschiedene quantitative Bestimmungsmethoden

1. Zur Bestimmung von Sorption und Desorption verwendete Verfahren

Die analytische Erfassung der Sorption und Desorption von Codein wurde vorwiegend spektrophotometrisch, gelegentlich mit Hilfe der Flüssigkeits-szintillationsmessung vorgenommen.

Da die aus dem Sorbat über CHN-Analyse ermittelten Werte (Tab. 17) stark streuen^{*)}, stützen sich die Analysenergebnisse auf spektrophotometrische und Szintillationsmessungen des nicht gebundenen Alkaloidanteils in der überstehenden Lösung (s. S. 67). Die letztgenannten Methoden liefern übereinstimmende Werte (Tab. 18). So werden insbesondere die in Tab. 9 spektrophotometrisch ermittelten Werte durch Szintillationsmessung bestätigt. Die Ergebnisse der Tab. 14 und 15 (Desorptionsversuche mit physiologischen Substanzen) haben wir ausschließlich mit Hilfe der Szintillationsmessung erstellt.

*) Die geringe Eignung der CHN-Analyse zur Ermittlung des Alkaloidgehaltes in den Sorbaten ist darauf zurückzuführen, daß die N-Werte an der Nachweisgrenze des verwendeten Gerätes liegen und die C-Werte durch den hohen Anteil an anorganischer Substanz nicht exakt bestimmbar sind.

Tonminerale	C - H - N Gehalt von Codein *)					
	% C		% H		% N	
	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
Bentonit A "Geisenheim"	13,21	12,76	2,55	2,39	0,69	0,60
Na ⁺ -Bentonit "BW 150"	12,34	11,86	2,38	2,24	0,51	0,56
Veegum pharm.	12,67	11,94	2,53	2,32	0,62	0,51
Laponit CP	15,43	14,82	2,82	2,60	0,78	0,75

Tab. 17: C-H-N Analyse alkaloidhaltiger Tonminerale nach Elution mit Wasser

Codeinsorbate	Elution von Codein in $\mu\text{val/g}$ mit Wasser durch:	
	UV-Photometrie	Flüssig-Szintillationsmessung
Na ⁺ - Bentonit	26	23
K ⁺ - Bentonit	26	23
NH ₄ ⁺ - Bentonit	16	15
Ca ⁺⁺ Bentonit	40	33

Tab. 18: Vergleich zwischen UV-Photometrie und Flüssigkeitszintillationsmessung

*) Bezogen auf wasserfreies Codein (MG 300); zur Berechnung s. S. 67

a) UV-Photometrie

Bestimmung:

Codein; $\lambda_{\max}$: 284,5 nm;

$$\epsilon \left(\frac{\text{Liter}}{\text{mol} \cdot \text{cm}} \right) : 1600$$

Meßgerät:

Spektralphotometer der Firma Zeiss, Oberkochen. Gerätekombination M4 QII und PMQ II.

Quarzküvetten, Schichtdicke 0,2, 0,5 und 1,0 cm.

Durchführung:

Messung der Extinktion im Absorptionsmaximum des Arzneistoffes. Bei den Untersuchungen zur Desorption durch punktuell Verfolgen des gesamten Absorptionsspektrums.

b) Flüssig-Szintillationsmessung

Bestimmung:

Codein(N-Methyl-C 14)Hydrochlorid

Spezifische Aktivität: 45 mCi/mmol

CFA.421 der Firma AMERSHAM BUCHLER & Co. KG., Braunschweig

Lösungen:

^{14}C -Codein-HCl Stammlösung (I): 250 μCi in 250 ml H_2O gelöst. Codein-

HCl Stammlösung (II) (zu Sorptionsansatz): in $2 \cdot 10^{-2}$ mol/l sind 80,00 ml

^{14}C -Stammlösung (I) enthalten $\hat{=}$ 80 μCi ^{14}C .

Meßgerät:

3-Kanal-Liquid Scintillation System LS-150 der Firma BECKMAN INSTRUMENTS München.

Meßdaten: Kanal 1: Totale Radioaktivität (Nachweiswahrscheinlichkeit des

Gerätes: 90 %)

Kanal 2: mißt 50 % der totalen Radioaktivität, wenn kein Quench auftritt
Preset Error: 0,2 % bzw.
Preset Min.: 10 Minuten pro Kanal

Durchführung:

0,5 ml der abzentrifugierten (s. S. 64) bzw. filtrierten (s. S. 67) klaren Lösung werden abpipettiert, mit 15 ml Szintillatorflüssigkeit ²¹⁾ versetzt, kurz geschüttelt und zur Messung gegeben.

Um Verfälschungen der Meßergebnisse durch auftretende Chemolumineszenzen zu verhindern, wurde bei der Aufbereitung der Proben direktes Licht vermieden. Weiter war darauf zu achten, daß die Meßproben in kühlem Zustand zur Auszählung gelangten ²²⁾. Ein pH von 7 wurde nicht überschritten.

Auswertung:

Auf eine Angabe der absoluten Radioaktivität in dpm wurde verzichtet, da mit Hilfe der Kanalverhältnisse nachzuweisen war, daß kein Quench auftritt. $\frac{\text{Kanal 1}}{\text{Kanal 2}} = \frac{2}{1}$; Angabe der Meßdaten (Mittelwerte aus mindestens 3 Messungen) erfolgt daher in cpm.

Berechnungsbeispiel:

Freisetzung (%) von Codein aus Na^+ -Bentonitsorbat mit Magensaft USP XVIII + 1 % Mucin (Tab. 14):

0,5 ml der ^{14}C -markierten $2 \cdot 10^{-2}$ mol/l Codein-HCl-Stammlösung(II) entsprechen 79791 cpm.

Nach 12ständiger Desorption wird aus 0,1 g Tonsorbat ^{***)} (z. B. mit der Codeinbelegung: 592 µval/g Sorbat (Tab. 11)), mit 50 ml Desorptionsagens

*) AQUASOL UNIVERSAL LSC COCKTAIL der Firma NEN CHEMICALS GmbH, Dreieichenhain/Ffm.

**) Das verwendete Meßgerät hat kein Kühlsystem. Es konnte festgestellt werden, daß ab einer bestimmten Arbeitstemperatur des Gerätes starke Chemolumineszenzen auftreten.

***) Herstellung des mit ^{14}C markierten, wäßrig eluierten Tonsorbates erfolgt wie auf Seite 63 ff. beschrieben.

eine Freisetzungsrates von 3431 cpm gefunden:

$$79791 \text{ cpm} \hat{=} 2 \cdot 10^{-2} \text{ mol/l}$$

$$3431 \text{ cpm} \hat{=} 0,086 \cdot 10^{-2} \text{ mol/l}$$

d. h. aus 50 ml Desorptionsagens werden 43 μ val Codein freigesetzt.

Daraus folgt für die Freisetzung in %

$$59,2 \text{ } \mu\text{val Codein} \hat{=} 100 \%$$

$$43 \text{ } \mu\text{val Codein} \hat{=} 73 \%$$

d. h. nach 12stündiger Desorption werden 73 % Codein aus dem Sorbat freigesetzt.

c) CHN-Analyse

Bestimmung:

Codein-Tonsorbate

Meßgerät:

CHN-Analyser, Modell 185, mit Electronic Digital Integrator, Modell 3370 A der Firma HEWLETT PACKARD. Trägergas: Helium

Durchführung:

Zur Messung wurden die Proben durch Gefriertrocknung vorgetrocknet und der %-Gehalt an C, H und N mit dem beschriebenen Meßgerät ermittelt (Tab. 17).

2. Röntgenographische Untersuchungen zur Messung des Schichtabstandes

a) Die röntgenographische Messung am Diffraktometer

Die Bestimmung der Schichtabstände unter Wasser wurde am NORELCO-DIFFRAKTOMETER mit $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung durchgeführt (Abb. 19).

Vorbereitung der Proben:

Die unter standardisierten Bedingungen (s. S.64) abzentrifugierten Tonsuspensionen bzw. Tonsorbate werden in pastenartiger Konsistenz auf einen

speziellen Objektträger aufgestrichen. Von der sorgfältigen Präparation ist die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse abhängig.

Meßgerät:

Röntgenapparat PHILIPS (C.H.F. Müller) Mikro 111

Goniometer: PHILIPS PW 1050/25

Mit Röntgenbeugungssatz: PW 1049/10

Zählgerät mit Schreiber: PHILIPS PW 1352

Impulsvorwahl: $1 \cdot 10^3$ und $2 \cdot 10^3$

Papiervorschub: $5 \cdot 120$ mm/h

Röhrenspannung: 30 kV

Röhrenstrom: 18 mA

Anode: Cu

Filter: Ni

Durchführung:

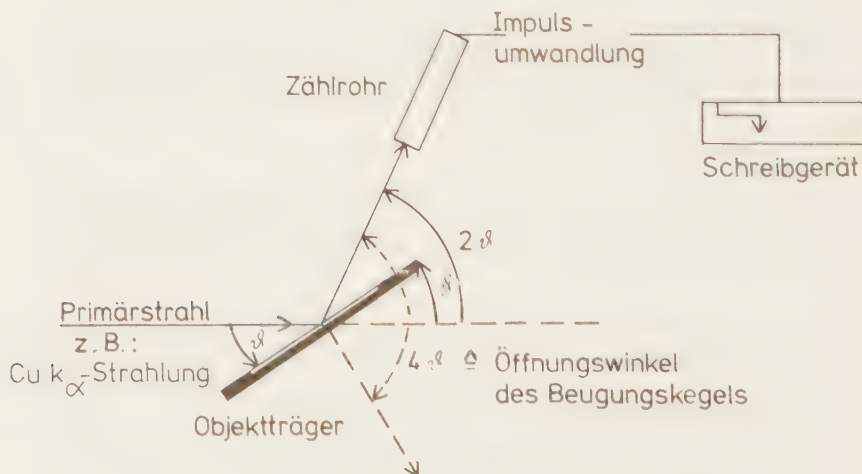


Abb. 19: Schematische Anordnung der Meßprobe zur Bestimmung des Schichtabstandes am Diffraktometer

Der Primärstrahl trifft auf das Präparat auf dem Objektträger und wird nach der Bragg'schen Beziehung "reflektiert". Objekt und Zählrohr drehen sich, wobei die Winkelgeschwindigkeit des Zählrohres doppelt so groß wie die des Objektträgers ist. Im Zählrohr werden die im Präparat gebeugten und austretenden Röntgenquanten in elektrische Impulse umgewandelt, die wiederum in einem Schreiber registriert werden. Bei den hier vorgelegten Untersuchungen wurde der Bereich von $2\vartheta = 2^\circ$ bis $2\vartheta = 15^\circ$ registriert. Die Winkelgeschwindigkeit betrug 1° pro Minute. Dabei wurde der Papiervorschub so eingestellt, daß 1° 1 cm betrug. Man erhält dann Diagramme von der Art der folgenden Abb. 20, in denen direkt die Interferenzen in Abhängigkeit vom Beugungswinkel 2ϑ registriert sind.

Auswertung:

nach der Bragg'schen Gleichung ist:

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin \vartheta \quad (I)$$

λ = Wellenlänge, bei CuK $\alpha = 1,54 \text{ \AA}$ ("Cu-Strahlung")

n = Ordnung des Reflexes

ϑ = Beugungswinkel in $^\circ$

Entsprechend dieser Beziehung kann man durch Messung von ϑ bei Kenntnis von λ direkt den Netzebenenabstand d ermitteln:

Nach Umformung von (I):

$$d = \frac{\frac{\lambda}{2}}{\sin \vartheta} \quad \text{wenn } n = 1 \text{ gemacht wird.}$$

Beim Winkel von $\vartheta < 5^\circ$ gilt die Vereinfachung $\sin \vartheta \approx \vartheta$, wenn ϑ durch das Bogenmaß ausgedrückt wird:

$$360^\circ = 2\pi$$

$$\vartheta = \frac{2\pi}{360} \cdot \vartheta^\circ ; \frac{2\pi}{360} = \vartheta = 0,01743$$

$$\vartheta = \vartheta \cdot \vartheta^\circ = 0,01743 \cdot \vartheta^\circ$$

$$d = \frac{\frac{\lambda}{2}}{0,017 \cdot \vartheta} = \frac{\lambda}{0,017 \cdot (2\vartheta^\circ)}$$

mit $\lambda_{\text{Cu}} = 1,54 \text{ \AA}$ ergibt sich

$$d = \frac{1,54}{0,017 \cdot (2\theta)} = \frac{88,3}{(2\theta)} [\text{\AA}] ;$$

z. B.

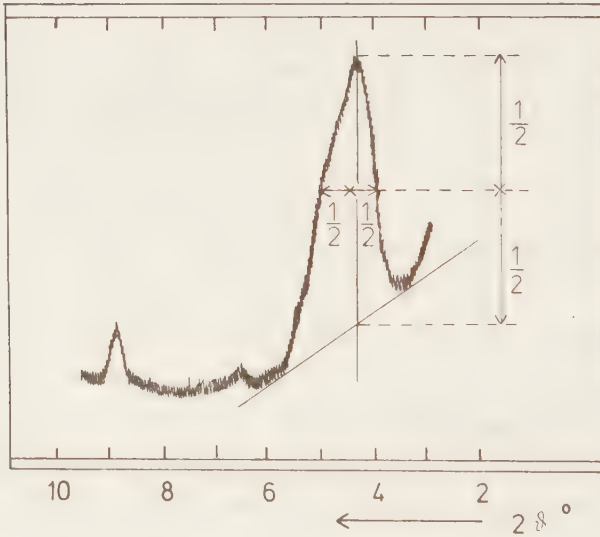


Abb. 20: Diffraktometerdiagramm der (001)-Interferenzen zur Ermittlung des Schichtabstandes

Die abgebildete Kurve (Abb. 20) zeigt die (001)-Interferenz eines Tonsor-bates z. B. (Na^+ -Bentonit (homoionisch) - Cetyltrimethylammoniumbromid (Tab. 10)). Das Kurvenmaximum liegt bei $4,36^\circ$. Nun kann der Schichtabstand ermittelt werden:

$$d = \frac{88,3}{2\theta} = \frac{88,3}{4,36} = 20,25 \text{ \AA}$$

Neben der Festlegung des Beugungswinkels durch das Maximum der Kurve wird dieser auch über die Halbwertsbreite bestimmt:

Bei dieser Analyse findet man dann den Beugungswinkel

$$2\vartheta = 4,64^{\circ}$$

$$d = \frac{88,3}{4,33} = 20,39 \text{ \AA}$$

Mittelwert: 20,3 \AA; (s. Tab. 10)

b) Die röntgenographische Messung in der DEBYE-SCHERRER-KAMMER

Die Bestimmung der Schichtabstände in getrocknetem Zustand wurde in Debye-Scherrer-Präzisionskammern mit $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung durchgeführt.

Vorbereitung der Proben:

Eine kleine Menge des gefriergetrockneten (s. S. 58) Präparates wird in einer Achatreibschale fein zerrieben und in ein Mark-Röhrchen aus Lindemanglas, innerer $\varnothing$ 0,3 mm, gefüllt. Anschließend 24 Stunden im Hochvakuum (Quecksilberdiffusionspumpe) bei 10^{-3} Torr und 65°C getrocknet. Nach dem Belüften der HV-Apparatur werden die Markröhrchen sofort abgeschmolzen.

Meßgerät:

Röntgenapparat:	MÜLLER Mikro 111
Kammerradius:	57,3 mm
Röhrenspannung:	30 kV
Röhrenstrom:	18 mA
Anode:	Cu
Filter:	Ni
Röntgenfilm:	Osray T ₄
Entwickler:	Adox Adefo
Fixiersalz:	Standard

Durchführung:

Die in Glaskapillaren eingeschmolzenen Präparate werden mit $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung in großen Präzisions-Debye-Scherrer-Kammern aufgenommen. Zum Ausblenden des Primärstrahles wird anstelle der üblichen konischen

Austrittsblende ein 2 mm breites Bleischirmchen verwendet. Die Belichtungszeit beträgt 12 bis 24 Stunden, abhängig von der Form des Fokus der Röntgenröhre.

Auswertung:

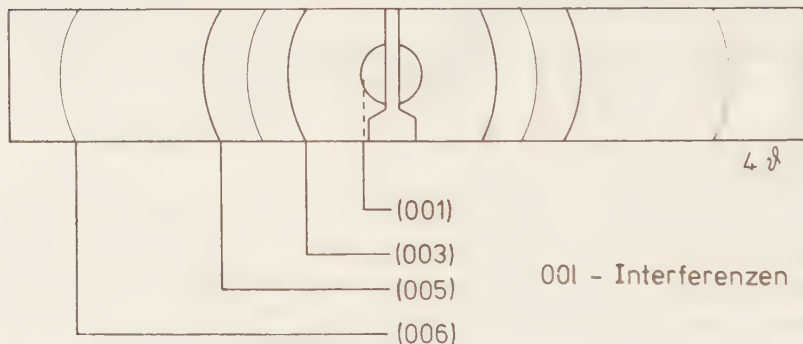


Abb. 21: DEBYE-SCHERRER-Diagramm der (001)-Interferenzen zur Ermittlung des Schichtabstandes.

Der Abstand zusammengehöriger Schwärzungsmaxima der Negative dient als Unterlage für die Berechnung des Schichtabstands längs der c-Achse des betreffenden Präparates.

Zur Schichtabstandsbestimmung sind bei den vorliegenden Untersuchungen in vielen Fällen nur die (001)-Interferenzen auswertbar.

Der Durchmesser der Interferenzringe ist nach Bragg genau $4r^2$. Nun ist der Radius "r" einer großen Debye-Scherrer-Kammer so bemessen, daß der Umfang 360 mm beträgt. Dann entspricht 1 mm genau 1° ; d. h. Durchmesser a der Interferenzringe in mm ist gleich $4 \vartheta^2$ in Grad.

Nach der Bragg'schen Gleichung ist dann, (wiederum $\vartheta < 5^\circ$):

$$d = \frac{\frac{\lambda}{2}}{0,01743 \cdot \vartheta} = \frac{\frac{\lambda}{2} \cdot 4}{0,01743 \cdot a}$$

$$d = \frac{3,08}{0,01743 \cdot a} \text{ mit } \lambda [\text{CuK}\alpha] = 1,54 \text{ \AA}$$

$$d = \frac{176,7}{a} \quad [\text{\AA}]$$

z. B.:

Der Abstand der beiden (001)-Interferenzringe auf dem Film beträgt z. B. beim Na^+ -Bentonit (homoionisch)-Cetyltrimethylammoniumbromid-Sorbat (Tab. 10) auf dem Film: $a = 9,3 \text{ mm}$, so ist der Schichtabstand:

$$d = \frac{176,7}{9,3} = 19,0 \text{ \AA}$$

IV. Ermittlung der Quasiviskosität von Bentonitsuspensionen in Gegenwart von Codein

Zur Charakterisierung des Fließverhaltens von Bentonitsuspensionen in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration wurde die Quasiviskosität mit einem Rotationsviskosimeter bestimmt. Die gemessenen Quasiviskositätswerte sind unter Beachtung exakt genormter Arbeitsbedingungen lediglich innerhalb etwa ± 15 % reproduzierbar.

Vorbereitung der Proben:

Für die Untersuchungen wird soviel einer wäßrigen, bereits ausgequollenen, auf pH 6 eingestellten Suspension höherer Konzentration an Na^+ -Bentonit(homoionisch) eingesetzt, daß nach Zusatz der Wirkstofflösung der Tongehalt des Ansatzes genau 5 % beträgt (berechnet auf lufttrockenen Ton). Vor Durchführung der Messungen erfolgt eine eintägige Lagerung der Ansätze bei Zimmertemperatur.

Meßgerät:

Rotationsviskosimeter "Rotovisko 3" der Firma HAAKE, Berlin

Meßkopf: 50 cmp

Meßeinrichtung: NV I (Zylinder-Drehkörper)

Drehfrequenz: 400 min^{-1}

Aufnahme der Fließkurven automatisch durch X-Y Schreiber

Durchführung:

Proben in Meßbecher einfüllen und auf 20°C ($\pm 0,1^\circ \text{C}$) (Thermostat NB 22 der Firma HAAKE, Berlin) temperieren. 30 sec bei 400 sec^{-1} scherem. Zur Strukturrückbildung 30 Minuten *) warten und dann bei niedrigster Umdrehungsgeschwindigkeit beginnend Fließkurve aufnehmen.

Auswertung:

Bestimmung der Quasiviskosität:

$$\eta_Q = \frac{G \cdot S}{n}$$

G = Eichfaktor Drehkörper

S = Skalenwert

n = Drehfrequenz

*) Die Strukturrückbildung nimmt mit der Zeit zu, so daß nach längeren Ruhezeiten höhere Quasiviskositäten und Fließgrenzen gefunden wurden.

Erstellung von Fließkurven:

Schubspannung $\tau = A \cdot S$

A = Schubfaktor

Schergefälle $D = M \cdot n$

M = Scherfaktor

Schubspannung τ gegen Schergefälle D ist in Abb. 22 graphisch aufgetragen. Das in Abb.16 dargestellte Viskositätsverhalten wurde aus entsprechenden Fließkurven bei Schergefälle $D = 45,0 \text{ sec}^{-1}$ errechnet und gegen die dazugehörige Arzneistoffkonzentration aufgetragen.

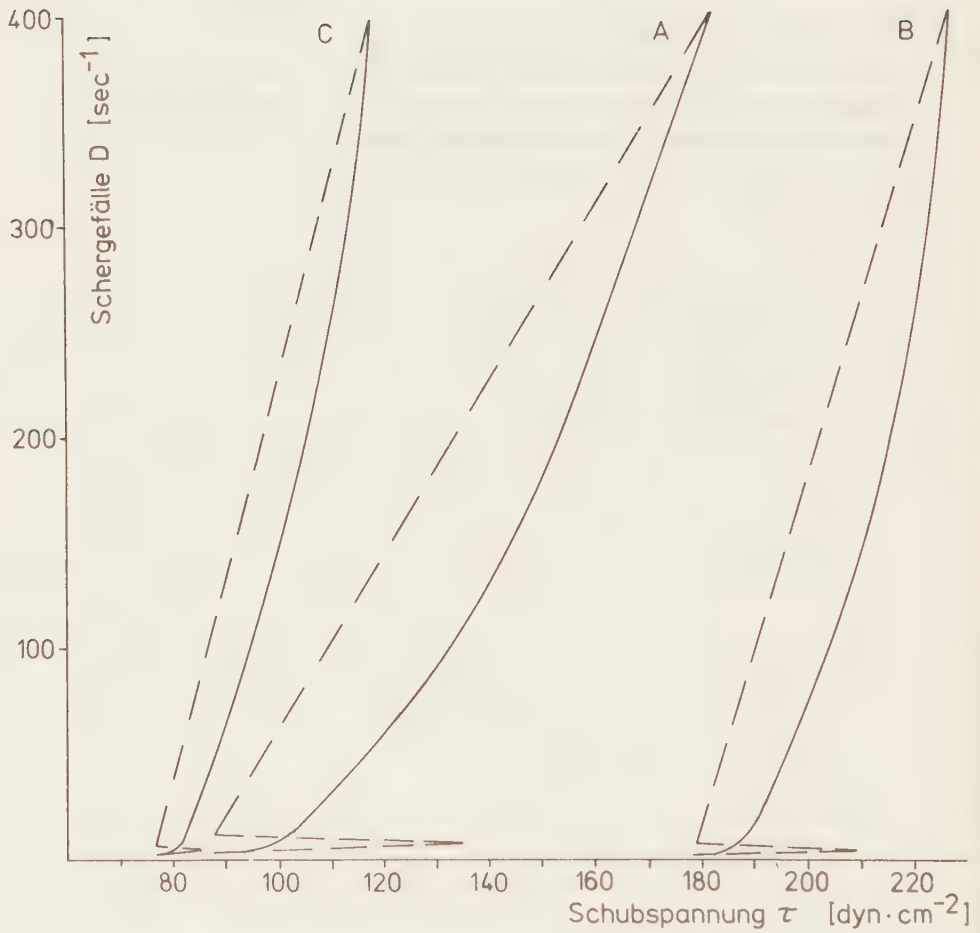


Abb. 22: Fließverhalten einer 5 % Bentonitsuspension in Gegenwart von Codein-HCl.

A: Na^+ -Bentonit BW 150 5 %

B: Na^+ -Bentonit BW 150 5 % + 0,03 % Codein-HCl

C: Na^+ -Bentonit BW 150 5 % + 0,3 % Codein-HCl

————— zunehmendes Schergefälle

- - - - - abnehmendes Schergefälle

D. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Reaktionsvermögen verschiedenartiger pharmazeutisch gebräuchlicher Quelltone gegenüber einer Modellsubstanz (Codein) abgeklärt. Die Arzneistoffliberation steht im Zusammenhang mit den Bindungsmechanismen.

Im einzelnen ergeben sich die nachfolgenden Gesetzmäßigkeiten:

1. Die untersuchten Tone verhalten sich hinsichtlich ihres Bindungs- und Freisetzungsvermögens praktisch gleich. Die geringfügigen Unterschiede sind quantitativer Natur und vor allem bei Laponit durch die geringere Teilchengröße zu erklären.
2. Das Reaktionsvermögen der Quelltone (verschiedene Bentonite und Laponit) mit Codein wird durch Ladungsdichte und Ladungsverteilung des Tones sowie durch Struktur und Ausdehnung des Arzneistoffmoleküls bestimmt. Die Art der Zwischenschichtkationen (Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) spielt dabei keine nennenswerte Rolle.

Trotz starker Bindung des Codeins an Bentonite (Wechselwirkungen auch über Nebenvalenzkräfte) wird deren Sorptionskapazität beim Eintausch nicht erschöpft, nur bei Laponit ist der Eintausch auf Grund geringerer Teilchengröße und anderer Ladungsverteilung vollständig.

3. Durch die Einlagerung des Codeins wird der Abstand der Silikatschichten - praktisch unabhängig vom Quellungszustand des ursprünglichen Tones und unabhängig von der Wasserstoffionenkonzentration (pH 6 - 11) - in spezifischer Weise erhöht, wobei bei allen verwendeten Tönen annähernd gleiche Schichtabstände ($18,1 \text{ \AA}$ - $18,3 \text{ \AA}$) auftreten. Die Fixierung des Codeinkations erfolgt an den inneren Grenzflächen der Silikate über Wechselwirkungen mit den funktionellen Gruppen des Arzneistoffs.
4. Substanzen, die mit dem Schichtgitter reagieren (z. B. HCl , NaCl , kationische Tenside, Makromoleküle wie z. B. Eiweißsubstanzen), vermindern das Sorptionsvermögen für den Arzneistoff.
5. Unter normalen Bedingungen (wässriges Milieu pH 6,5 - 7) wird der Arzneistoff aus Tonsorbaten kaum freigesetzt. Dagegen erfährt die Arzneistoffliberation durch HCl , NaCl , Polymere wie Polyäthylenglykol, Polyvinylpyrrolidon oder Polyvinylalkohol eine mehr oder weniger

starke Förderung. Ihr Ausmaß wird von der Affinität des Hilfsstoffes zum Schichtgitter bestimmt.

6. Elutionsflüssigkeiten, welche Invertseifen vom Typ des Cetyltrimethylammoniumbromids enthalten, sowie NaCl-haltige Lösungen von Polyäthylenglykol und Polyäthylenglykollauryläther können Codein vollständig freisetzen, wobei steigende Neutralsalzkonzentrationen überadditive Effekte verursachen.
7. Unter Bedingungen, welche dem physiologischen Milieu angepaßt sind, kommt vor allem dem mit Mucin angereicherten Magensaft für den Austauschprozeß eine ähnliche Bedeutung zu wie Lösungen der Invertseife bzw. den neutralsalzhaltigen nichtionischen Polymerenlösungen.
8. Für die Modellsubstanz gilt, daß Schichtsilikate zur Entwicklung von "Depotpräparaten" nicht geeignet sind, da unter physiologischen Bedingungen (Magen-Darmsaft) mehr als 50 % des sorbierten Arzneistoffes bereits während der ersten 10 Minuten verfügbar sind und die sorbierte Restmenge aber nach 96 Stunden noch nicht vollständig freigesetzt ist.
9. In schichtsilikathaltigen Suspensionen führt die Zugabe eines kationischen Arzneistoffes in geringer Konzentration zu Viskositätserrhöhung, in großer Konzentration zum Zusammenbrechen des Gelgerüsts und zur Erniedrigung der Quasiviskosität.
10. Aus den dargelegten Ergebnissen werden Schlußfolgerungen für die Verwendung montmorillonitischer Tone im Bereich der Arzneiformung diskutiert.

E. Literaturverzeichnis

- (1) CZETSCH-LINDENWALD H. von, Pharm. Ind. 19, 5 (1957)
- (2) CZETSCH-LINDENWALD H. von, Pharm. Ind. 26, 229 (1964)
- (3) STEIGER-TRIPPI K., Schweiz. Apoth. Ztg., 96, 991 (1958)
- (4) BARR M. u. E.P. GUTH, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 40, 13 (1951)
- (5) BILLUPS N.F. u. R.W. SAGER, J. Am. Pharm., 136, 183 (1964)
- (6) BREZHNEVA N.M. u. N.A. KUPRINA, Farmatsiya (Moscow), 16, 26 (1967)
- (7) BECK G., Dissertation Technische Hochschule Karlsruhe 1967
- (8) TAYLOR J. u. B.S. NEUMANN, J. Oil Colour Chem. Ass., 51, 232 (1968)
- (9) CARLESS J.E. u. J.R. NIXON, J. Soc. Cosmet. Chem. 21, 427 (1970)
- (10) NEUMANN B.S. u. K.G. SANSOM, Clay Minerals 8, 389 (1970)
- (11) NEUMANN B.S. u. K.G. SANSOM, J. Soc. Cosmet. Chem. 21, 237 (1970)
- (12) TARNOFF B., Am. Perfumer and Cosmetics, 81, 87 (1966)
- (13) LESSHAFFT C.T. u. H.G. DE KAY, J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Pharm. Ed. 15, 410 (1954)
- (14) GERDING P.W. u. G.W. SPERANDIO, ibid., 15, 356 (1956)
- (15) ESCABI R.S. u. H.G. DE KAY, ibid. 17, 30 (1956)
- (16) BRYANT C.C., U.S. Patent 2, 846, 352 (1958)
- (17) STANCIU N., A. OPARI, F. CENUSARU u. A. CONU, Lucrarile Prezentate Conf. Natl. Farm., Bucharest, 251 (1958)
- (18) LUCAS Wm. u. E.P. GUTH, J. Am. Pharm. Assoc. 42, 344 (1953)
- (19) DAVYDOVA V.A., Farmatsiya (Moscow) 22, 13 (1973)
- (20) NAIR A.D. u. V.N. BHATHIA, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 46, 131 (1957)

- (21) STEIGER-TRIPPI K., Sci. Pharm. 26, 109 (1958)
- (22) WAI K.N., Dissertation, Purdue Univ. Lafayette, Indiana, Mai 1965
- (23) WAI K.N., H.G. DE KAY u. G.S. BANKER, J. Pharm. Sci., 55, 1244 (1966)
- (24) GROSS H.M. u. C.H. BECKER, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 41, 157 (1952)
- (25) FIROUZABADIAN A. u. L. HUYCK, ibid., 43, 248 (1954)
- (26) FEINSTEIN W. u. A.J. BARTILUCCI, J. Pharm. Sci. 55, 332 (1966)
- (27) PATEL R.P. u. RANA A.S., Indian J. Pharm. 4, January (1957)
- (28) VARLEY A.B., J.A.M.A., 206, 1745 (1968)
- (29) DELONCA H., R. ACQUIER u. L. BARDET, J. Pharm. Belg. 26, 525 (1971)
- (30) DELONCA H., A. PUECH, M. DELONCA u. NGUYEN-VAN-DOI, ibid. 21, 67 (1966)
- (31) SAKR A.M., A.A. KASSEM u. N.A. FARRAG, Mfg. Chem. Aerosol News 44, 37, 41 (1973)
- (32) SAKURAI Y. u. HORIHIROE, Bull. Inst. Chem. Research 22, 760 (1943)
- (33) MUREA L. u. M. BEROVICI, Lucrarile prezentate conf. natl. farm., Bucharest, 203 (1958)
- (34) PARFITT R.I., Soil Sci., 113, 417 (1972)
- (35) CLAPP C.E., A.E. OLNES u. D.J. HOFFMANN, Trans. Int. Congr. Soil Sci. 9th, 1, 627 (1968)
- (36) GREENLAND D.G., J. Colloid Sci. 18, 647 (1963)
- (37) SCHWARZ H., Erdoel-Erdgas-Zeitschrift 84, 101 (1968)
- (38) WEISS Ar., Angew. Chem. 75, 113 (1963)
- (39) WEISS Ar., Angew. Chem. internat. Edit. 2, 134 (1963)
- (40) KIM J.T., Dissertation, North Carolina State University at Raleigh (1969)
- (41) HOFMANN U., Angew. Chem. 68, 53 (1956)

- (42) ZAPP F., Ber. dtsch. keram. Ges. 34, 12 (1957)
- (43) SCHARRER E. u. U. HOFMANN, ibid., 35, 278 (1958)
- (44) HOFMANN U., Angew. Chem. 74, 397 (1962)
- (45) WEISS Ar., Angew. Chem. 75, 755 (1963)
- (46) HOFMANN U., Angew. Chem. 80, 736 (1968)
- (47) GALLILY R. u. S. JUSTINE, Immunochemistry 6, 766 (1969)
- (48) BLANTON M.W. u. L.B. BARNETT, Anal. Biochem. 32, 150 (1969)
- (49) MARSHALL K.C., Biochim. Biophys. Acta 193, 472 (1969)
- (50) BERTRAMS J., E. KUWERT u. CH. ACHTELIK, Diagnostik 6, 142 (1973)
- (51) NAKASHIMA J.Y. u. O.H. MILLER, J. Am. Pharm. Assoc., pract. Ed. 16, 496 (1955)
- (52) DANTI A.G. u. E.P. GUTH, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 46, 249 (1957)
- (53) TRANDAFILOV T. u. L. TOMASSINI, Pharmazie 22, 109 (1967)
- (54) CABELLOS J., Anais. Fac. Farm. Porto 16, 65 (1956)
- (55) LAROZE A. u. J. CABELLOS, ibid., 13, 111 (1953)
- (56) VEIDERPASS N., L. KIRS, E. KASK, E. KIKKAS, T. SAAR u. E. VOMM, Tartu Riikliku Ulikooli Toim. 270, 92 (1971)
- (57) MOLNAR I. u. A. KELEMEN, Magyar Kem. Folyoirat 62, 275 (1956)
- (58) MITRA S.P., S.G. MISRA u. N. PANDA, Proc. Natl. Acad. Sci. India 26A, 72 (1957)
- (59) CAMAZANO S.M. u. S.G. GARCIA, Stud. Chem., Univ. Salamanca 2, 29 (1966)
- (60) DE S.K. u. R.C. RASTOGI, Z. Pflanzenernährung Düng., Bodenkunde 98, 121 (1962)
- (61) BENNET M.E., U.S. Patent 2, 828, 242 Mar. 25, (1958)
- (62) THOMA K., E. ULLMANN u. E. WOLFERSEDER, Arch. Pharm. 295, 548 (1962)

- (63) HARRIS W.A., Australian J. Pharm. 42, 583 (1961)
- (64) TUFEGDZIC N. u. S. MIRKOVIC, Act. Pharm. Jug. 15, 163 (1965)
- (65) YOUSEF R.T., M.A. EL-NAKEEB u. LABIB SOUZETTE, Acta Pharm. Suecia 8, 303 (1971)
- (66) MALIK W.U., S.K. SRIVASTAVA u. GUPTA DEVENDRA, Clay Miner. 9, 369 (1972)
- (67) VOGT H. u. G. BECK, Pharm. Ind. 30, 694 (1968)
- (68) ERCIM N. u. M. BARR, J. Am. pharm. Assoc., Sci. Ed. 44, 570 (1955)
- (69) PINCK L.A., Clays Clay Minerals, Proc. Natl. Conf. Clays Clay Minerals 9, 520 (1962)
- (70) ZVYAGINTSEV D.G. u. R.A. ALIEV, Vestn. Mosk. Univ. Biol. Pochvoved 24, 124 (1969)
- (71) TRANDAFILOV T. u. L. TOMASSINI, Farmatsiya (Sofia) 16, 32 (1966); 14, 1 (1964)
- (72) TARASEVICH YU.I., P.B. RZAEV, V. TARASEVICH u. E.V. SHARKINA, Ukr. Khim. Zh. 35, 237 (1969)
- (73) OVCHARENKO F.D., N.V. VDOVENKO u.a., Ukr. Khim. Zh. 35, 123 (1969)
- (74) HAQUE R., S. LILLEY u. W.R. Coshow, J. Colloid Interf. Sci. 33, 185 (1970)
- (75) PINCK L.A., D.A. SOULIDES u. F.E. ALLISON, Soil Sci. 94, 129 (1962)
- (76) EL-NAKEEB M.A. u. R.T. YOUSEF, Acta Pharm. Suecia 5, 1 (1968)
- (77) POPOVA YA.G., Vitamin Resursy, Akad. Nauk. SSSR. Inst. Biokhim. Sb. Na 5, 112 (1961)
- (78) NOVELLI G., Riv. ital. Essenze, Profumi, Piante Off., Aromi, Saponi, Cosmet., Aerosol 54, 267 (1972)
- (79) MÜNZEL K., Acta Pharmacol. Toxicol., Suppl. 29, 81 (1971)
- (80) CUCIUREANU G., A. VERBUTA, N. OITA u. V. CRAITA, Farmacia (Bucharest) 20, 119 (1972)

- (81) MC.GINITY J.W., Dissertation, Iowa City 1972
- (82) SINGHAL J.P. u. SINGH RISHIPAL, Indian J. Chem. 10, 1100 (1972)
- (83) SOULIDES D.A., Soil Sci 92, 90 (1961)
- (84) HOFMANN U., K. ENDELL u. D. WILM, Z. Kristallogr. Mineralog. Petrogr., Abt. A 86, 340 (1933)
- (85) GRIM R.E., Clay Mineralogy, Mc.Graw Hill, London 1968
- (86) ROSS C.S. u. S.B. HENDRICKS, U.S. Geol. Surv., Profess. Paper 205 B, 23 (1945)
- (87) MACKENZIE R.C., Ber. Deut. Keram. Ges. 41, 696 (1964)
- (88) WEISS AR. u. G. LAGALY, Kolloid Z. u. Z. Polymere 216 - 217, 356 (1967)
- (89) LAGALY G. u. AR. WEISS, ibid., 243, 53 (1971)
- (90) PARFITT R.L. u. D.J. GREENLAND, Clay Minerals 8, 305 (1970)
- (91) HOFMANN U., Angew. Chem. 80, 741 (1968)
- (92) FREUNDLICH H., O. ENSLIN u. G. LINDAU, Kolloid-Beiheft 37, 242, 281 (1933)
- (93) BARNA J. u. B. MARSCHALKO, Földtani Közlöny (Geol. Mitt.) 93, Sonderheft Tonmineralien 107 (1963) Chem. Zbl. 31, 9487 Ref.Nr. 0359 (1965)
- (94) WEISS AR., Dissertation, Darmstadt 1953
- (95) HOFMANN U. u. A. HAUSDORF, Z. Kristallogr. 104, 265 (1942)
- (96) OLPHEN H. van, An Introduction to Clay Colloid Chemistry, New York (1963)
- (97) ABRAHAMCZIK E. in Houben-Weyl, Methoden der anorganischen Chemie Bd. III, Teil 2, Stuttgart 1955
- (98) WEISS AR., Zt. f. anorg. u. allgem. Chem. 297, 231 (1958)
- (99) HOFMANN U. u. K. GIESE, Kolloid Z. 87, 21 (1939)
- (100) PEECH M., Soil Sci. 59, 25 (1945)
- (101) ANDERSON A.J. u. E.M. PLEIN, J. Pharm. Sci. 52, 814 (1963)

- (102) WEISS AR., Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie, 3. Aufl. Bd. 17, 583 (1966)
- (103) SMITH C.R., J. Amer. chem. Soc. 56, 1561 (1934) US-Patent 2033856 (1936)
- (104) HENDRICKS S.B., J. physic. Chem. 45, 65 (1941)
- (105) ERBRING H. u. H. LEHMANN, Kolloid-Z. 107, 201 (1944)
- (106) GRIM R.E., H.W. ALLAWAY u. F.L. CUTHBERT, J. Amer. ceram. Soc. 30, 137 (1947)
- (107) HAUSER E.A. u. J.W. JORDAN, J. physic. Colloid Chem. 53, 294 (1950)
- (108) JORDAN J.W., Mineral. Mag. 598 (1949)
- (109) WEISS AR., A. MEHLER u. U. HOFMANN, Z. Naturforschung 11b, 435 (1956)
- (110) COWAN C.T. u. D. WHITE, Trans. Faraday Soc. 54, 691 (1958)
- (111) Mc.ATEE J.L. jun., Clays and Clay Minerals 9, 444 (1962)
- (112) SCHIRINSKAYA L.P. u. N.F. JERMOLENKO, Kolloid-Zh. UdSSR 24, 340 (1962) Chem. Zbl. 39, 35 (1964)
- (113) LAGALY G. u. AR. WEISS, Kolloid-Z. u. Z. Polymere 237, 266 u. 364 (1970)
- (114) LAGALY G. u. AR. WEISS, Kolloid-Z. u. Z. Polymere 238, 485 (1970)
- (115) LAGALY G. u. AR. WEISS, Kolloid-Z. u. Z. Polymere 243, 48 (1971)
- (116) BAUMANN H., Fette, Seifen, Anstrichmittel 68, 741 (1966)
- (117) ROWLAND R.H. u. J.E. WEISS, Clays Clay Minerals 10, 218 (1962)
- (118) BRADLEY W.F., J. Amer. (chem. Soc. 67, 975 (1945)
- (119) BRADLEY W.F. u. R.E. GRIM, J. Phys. Chem. 52, 1404 (1947)
- (120) MacEWAN D.M.C., Trans. Faraday Soc. 44, 349 (1948)
- (121) DOWDY R.H. u. M.M. MORTLAND, Clays Clay Minerals 15, 259 (1967)

- (122) NORRISH K. u. J.P. QUIRK, Nature (London) 173, 255 (1954)
- (123) BARSHAD I., Soil Sci. 107, 337 (1969)
- (124) BARSHAD I., Soil Sci. 108, 38 (1969)
- (125) WEISS AR., Persönliche Mitteilung (1970)
- (126) GIESE K., Dissertation Rostock 1937
- (127) WEISS AR. u. G. LAGALY, Kolloid-Z. u. Z. Polymere 250, 667 (1972)
- (128) LAILACH G.E., T.D. THOMPSON u. G.W. BRINDLEY, Clays and Clay Minerals 16, 285, 295 (1968)
- (129) LAILACH G.E. u. G.W. BRINDLEY, Clays and Clay Minerals 17, 95 (1969)
- (130) THOMPSON T.D. u. G.W. BRINDLEY, Amer. Mineralogist 54, 858 (1969)
- (131) MEDICUS-POETHKE, Kurze Anleitung zur Maßanalyse 1961
- (132) KLEBER W., Einführung in die Kristallographie, VEB Verlag Technik (1970)
- (133) BROWN G., The X-Ray Identification and Crystal Structures of Clay Minerals, Mineralogical Society, London (1972)
- (134) HOFMANN U. u. J. ENDELL, Ver. Deut. Chem. Beih. 35, 10 (1939)
- (135) HOFMANN U., R. FAHN u. AR. WEISS, Kolloid-Z. 151, 97 (1957)
- (136) LAGALY G., G. SCHÖN u. AR. WEISS, Kolloid-Z. u. Z. Polymere 250, 667 (1972)
- (137) MacEWAN D.M.C., Nature 154, 577 (1944)
- (138) MacEWAN D.M.C., J. Soc. Chem. Ind. Kondens 65, 298 - 305 (1946)
- (139) NUTTING P.G., U.S. Geol. Surv., Profess. Paper 197 f, 219 (1943)
- (140) McKENZIE R.C., Trans. Faraday Soc. 44, 368 (1948)
- (141) HOWER W.F., Clays and Clay Minerals 18, 97 (1970)
- (142) FRANCIS.C.W., Soil Science 115, 40 (1973)

- (143) KEIPERT S., J. BECKER, H.H. SCHULTZE u. R. VOIGT, Die Pharmazie 28, 145 (1973)
- (144) ERLANDER St.R., J. Colloid and Interface Sci. 34, 53 (1970)
- (145) NAPPER D.H., J. Colloid and Interface Sci. 33, 384 (1970)
- (146) SCHOTT H., J. Colloid and Interface Sci. 43, 150 (1973)
- (147) RUPPRECHT H. u. H. LIEBL, Kolloid Z. u. Z. Polymere, in Vorbereitung
- (148) WURZSCHMITT, B., Z. analyt. Chem. 130, 105 (1950)
- (149) KLING, W. und LANGE, H., Kolloid-Z. 127, 19 (1952)
- (150) v. STAKELBERG, KLING, BENZEL und WILKE, Kolloid-Z. 135, 67 (1954)
- (151) LAGALY G. u. AR. WEISS; Zeitschrift für Pflanzenernährung und Bodenkunde 130, 9 (1971)
- (152) OSTHAUS B.B., Calif. Dept. Nat. Resources, Div. Mines, Bull. 169, 95 (1955)
- (153) JOHNSON A.L., J. Am. Ceram. Soc. 32, 210 (1949)
- (154) McATEE J.L., Jr., Am. Mineralogist 44, 1230 (1959)
- (155) FRÜHAUF K. u. U. HOFMANN, Z. anorg. allgem. Chemie 307, 187 (1961)
- (156) SZANTO F. u. B. VARKONY, Kolloid-Z., 191, 123 (1963)
- (157) GORMANN W.G. u. E.P. GUTH, J. Amer. pharmac. Assoc., Sci. Ed. 48, 21 (1959)
- (158) FAHN R., Fette-Seifen-Anstrichmittel 75, 77 (1973)
- (159) ENSMINGER L.E. u. T.E. GIESEKING, Soil Sci. 51, 125 (1941)
- (160) ENSMINGER L.E. u. T.E. GIESEKING, Soil Sci. 48, 467 (1943)
- (161) TALIBUDEEN O., Trans. Faraday Soc. 51, 581 (1955)
- (162) ARMSTRONG D.E. u. G. CHESTERS, Soil Sci. 98, 39 (1964)
- (163) HARTER R.D. u. G. STOTZKY, Soil Sci. Soc. Am. Proc. 35, 383 (1971)
- (164) ALBERT J.T. u. R.D. HARTER, Soil Sci. 115, 130 (1973)

- (165) RITSCHER W.A., Angewandte Biopharmazie, Stuttgart, p. 412 ff (1973)
- (166) WEISS AR. u. G. LAGALY, in Diplomarbeit K. Riss, Universität München 1973
- (167) NEUMANN B.S. u. K.G. SANSOM, Clay Minerals 9, 231 (1971)
- (168) CARLESS J.E. u. J. OCRAN, J. Pharm. Pharmac. 24, 717 (1972)
- (169) U.S.P. 2 990 332
- (170) MCCARTHY T.J.; Pharmaceutisch Weekblad 108 (21), 1 (1973)
- (171) WEISS AR., in Diplomarbeit D. Schreiber, TH Darmstadt
- (172) FAHN R. u. H. BUCKL, Keramische Zeitschrift 5, 1 (1968)
- (173) BAR-ON P. u. I. SHAINBERG, Soil Sci. 109, 241 (1970)
- (174) AYLMOORE L.A.G., I.D. SILLS u. J.P. QUIRK, Clays and Clay Minerals 18, 91 (1970)
- (175) SAITO S., Kolloid-Z. u. Z. Polymere 215, 16 (1967)
- (176) SCHOLTAN W., Makromolekulare Chem. 11, 131 (1953)
- (177) SCHOLTAN W., Med. u. Chem. 5, 295 (1956)
- (178) MOHRSCULZ P., Dissertation Universität München (1969)
- (179) OSTER G. u. E.H. IMMERGUT, J. Amer. chem. Soc. 76, 1393 (1954)
- (180) WALKER G.T., Seifen, Öle, Fette, Wachse 89, 589 (1963)
- (181) HAUL R. u. G. DÜMBGEN, Chem.-Ing.-Techn. 32, 349 (1960)
- (182) HAUL R. u. G. DÜMBGEN, Chem.-Ing.-Techn. 35, 586 (1963)

LEBENS LAUF

Friedrich Leonhard Stanislaus	geboren am 17. 9. 1942 in Zerbst/Anhalt als Sohn des Oberingenieurs Friedrich Stanislaus und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Elsässer Seit 1970 verheiratet mit Ute Stanislaus, geb. Meier
Schulbildung	1948 - 1953 Volksschule Riezlern/Kleinwalsertal 1953 - 1958 Humanistisches Gymnasium Kempten/Allgäu 1958 - 1962 Humanistisches Gymnasium Aschaffenburg
Reifeprüfung	18. 7. 1962 in Aschaffenburg
Wehrdienst	1. 10. 1962 bis 31. 3. 1964 in Wetzlar/Lahn
Berufsausbildung	
Praktikantenzeit	1964 - 1966 Strauß-Apotheke Aschaffenburg Apotheker Otto Werner Gennes
Pharmazeutisches Vorexamen	3. 3. 1966 in Würzburg
Studium der Pharmazie	SS 1966 bis SS 1969 Universität München
Staatsexamen	15. 10. 1969
Kandidatenzeit	10. 11. 1969 - 31. 1. 1970 und 8. 4. 1970 - 18. 7. 1970 Marien-Apotheke Dettingen/Main, Apotheker Heinz Rose 1. 2. 1970 - 31. 3. 1970 Walsertal-Apotheke Riezlern/Kleinwalsertal, Mag.pharm. Franz Felder
Approbation als Apotheker	25. 6. 1971
Wissenschaftliche Arbeit	August 1970 bis August 1973 unter Anleitung von Frau Professor Dr. E. Ullmann am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
Berufliche Tätigkeit	15. 10. 1970 - 31. 12. 1971 wissenschaftliche Hilfskraft, seit 1. 1. 1972 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Direktoren: Professor Dr. F. Eiden, Professor Dr. Th. Severin, Professor Dr. H.-D. Stachel

